

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II**



**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E CHIRURGICHE**

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate

**CURRICULUM
NEURORADIOLOGIA DIAGNOSTICA ED INTERVENTISTICA**

XXIX CICLO

2014-2017

Coordinatore: Prof. Alberto Cuocolo

TESI DI DOTTORATO

**Trattamento endovascolare delle fistole durali a basso flusso
del seno cavernoso: gestione ed analisi della casistica dei
risultati a medio e lungo termine.**

*Endovascular treatment of low-flow dural cavernous fistulas:
management, mid and long-term results.*

**TUTOR/RELATORE
Ch.mo Prof.
Francesco Briganti**

**CANDIDATO
Dr. Domenico Cicala**

SOMMARIO

| | |
|--|----|
| 1. Introduzione..... | 3 |
| 1.1 Introduzione e Scopo del lavoro | 3 |
| 2. Le fistole durali della regione del seno cavernoso | 5 |
| 2.1 Epidemiologia e fattori di rischio | 5 |
| 2.2 Cenni di anatomia del seno cavernoso..... | 6 |
| 2.3 Classificazione ed Eziologia..... | 7 |
| 2.4 Fisiopatologia delle fistole durali | 16 |
| 2.5 Anatomia Patologica | 18 |
| 2.6 Manifestazioni cliniche e complicanze | 19 |
| 3. La Diagnosi neuroradiologica | 23 |
| 3.1 Ultrasonografia Doppler | 24 |
| 3.2 Angio-TC | 26 |
| 3.3 Angio-RM | 27 |
| 3.4 Angiografia Digitale..... | 28 |
| 4. La Terapia | 30 |
| 4.1 Trattamento conservativo..... | 32 |
| 4.2 Trattamento endovascolare..... | 35 |
| 4.2.1 Embolizzazione transarteriosa | 35 |
| 4.2.2 Embolizzazione transvenosa | 40 |
| 4.2.3 Ricanalizzazione del seno (Fibrinolisi) | 43 |
| 4.3 Trattamento neurochirurgico | 44 |
| 4.4 Trattamento radiochirurgico (Irradiazione stereotassica)..... | 46 |
| 5. La nostra esperienza: Occlusione endovascolare delle fistole durali della regione del seno cavernoso attraverso la vena oftalmica superiore..... | 47 |
| 5.1 Materiali e Metodi | 47 |
| 5.1.1 Selezione dei pazienti | 47 |
| 5.1.2 Studio neuroradiologico pre-trattamento | 47 |
| 5.1.3 Riscontri clinico-diagnostici..... | 49 |
| 5.1.4 La procedura interventistica..... | 49 |
| 5.2 Risultati..... | 51 |
| 5.3 Discussione e Conclusioni | 51 |
| Appendice Iconografica..... | 58 |
| <i>Bibliografia</i> | 67 |

1. Introduzione

1.1 Introduzione e Scopo del lavoro

Le fistole arterovenose durali sono delle comunicazioni anomale tra arterie e vene in cui il punto di fistola é localizzato nello spessore durale. Le afferenze arteriose provengono da rami durali della carotide o del circolo vertebrobasilare ed il drenaggio venoso si realizza tramite vene cerebrali o seni venosi.

L'apporto vascolare arterioso deriva da un'arteria durale o da un ramo pachimeningeo di un'arteria cerebrale, mentre il drenaggio venoso avviene attraverso un seno venoso o una vena leptomeningeale arterializzata.

Nel linguaggio corrente, i termini “fistola arterovenosa durale” e “malformazione arterovenosa durale” sono utilizzati come sinonimi.[1]

Si tratta di entità relativamente rare, rappresentando il 10-15% di tutte le malformazioni vascolari intracraniche; costituiscono circa il 6% delle malformazioni sovratentoriali e il 35% di quelle infratentoriali.[2, 3]

Le fistole durali possono trovarsi in qualsiasi sede a livello intracranico o del midollo spinale; quelle intracraniche possono essere localizzate nella fossa cranica anteriore, media (con coinvolgimento del seno cavernoso) o posteriore (con coinvolgimento del seno trasverso o sigmoide 20-60%, sul margine libero del tentorio 12-14% o sulla convessità coinvolgendo il seno sagittale superiore 8%). Lesioni multiple possono essere documentate nel 7-8% dei casi.[1, 2]

Le fistole durali della regione del seno cavernoso rappresentano il 20-40% di tutte le fistole durali intracraniche. Usualmente vengono suddivise in base alle caratteristiche del drenaggio venoso. Le classificazioni di Borden e di Cognard sono quelle attualmente più utilizzate e sono in grado di fornire un

giudizio prognostico utile per la scelta del piano terapeutico più adeguato.[4, 5]

Si tratta in genere di lesioni a basso flusso frequentemente associate ad un'elevata incidenza di risoluzione spontanea; il drenaggio venoso può avvenire posteriormente, attraverso il seno petroso inferiore, o anteriormente, attraverso la vena oftalmica, determinando in quest'ultima evenienza la manifestazione di sintomi oculari. L'indicazione al trattamento della lesione può essere intrapresa in caso si presentino sintomi ingravescenti ed invalidanti che determinano una compromissione della qualità della vita del portatore.[2, 5]

Lunga è stata la strada per la scelta della migliore strategia terapeutica da applicare a questa patologia. La chirurgia "open" ha rappresentato per molti anni l'opzione di scelta; con il progressivo miglioramento e la diffusione della metodica angiografica, l'approccio endovascolare è rapidamente diventato il gold standard: vantaggi indiscussi includono la minima invasività, le molteplici possibilità di accesso alla sede dello shunt, i numerosi materiali disponibili per l'embolizzazione e gli ottimi risultati a lungo termine ottenuti.

L'obiettivo del nostro lavoro è stato indirizzato alla valutazione dell'efficacia dell'approccio endovascolare transvenoso mediante esposizione chirurgica e cateterizzazione retrograda della vena oftalmica superiore nel trattamento delle fistole durali del seno cavernoso.

La vena oftalmica superiore appare dilatata nella maggior parte dei casi di fistole cavernose durali; essa non presenta valvole, è generalmente lineare e può risultare arterializzata. Tutte queste caratteristiche la rendono particolarmente adatta alla navigazione.

Questa particolare strategia terapeutica endovascolare può essere considerata una procedura sicura ed efficace, particolarmente indicata nei

casi di fistola con prevalente drenaggio venoso anteriore e versante arterioso costituito da piccoli rami dell'arteria carotide interna. [5]

2. Le fistole durali della regione del seno cavernoso

2.1 Epidemiologia e fattori di rischio

Le fistole durali costituiscono circa il 10-15% di tutte le malformazioni arterovenose intracraniche e sono considerate la quinta più comune malformazione del arterovenosa del sistema nervoso centrale.[6, 7]

Sono state riportate in tutte le età ma sono più frequenti nella quinta/sesta decade di vita; l'incidenza stimata è 0,17 persone su 100.000 abitanti.[6-8]

Si presentano con una più alta incidenza nelle donne presentando un rapporto femmine/maschi di 2:1. Nelle donne, l'incidenza risulta maggiore nell'età perimenopausale o in corso di gravidanza, periodi in cui si verifica un abbassamento dei livelli di estradiolo circolanti; per questo motivo, nella genesi della patologia, sono state recentemente chiamate in causa sottostanti influenze ormonali. Negli uomini si evidenzia una maggiore frequenza di presentazione emorragica. [1, 2, 8]

Al momento non è stata descritta alcuna ricorrenza familiare ma molti studi hanno evidenziato la correlazione tra fistole durali e trombosi del seno cavernoso, motivo per cui tutte le mutazioni trombofiliche aumentano il rischio di formazione della fistola.[1, 2]

Si tratta più generalmente di lesioni solitarie anche se nel 5-8% dei casi sono state descritte lesioni multiple.[7, 9, 10]

2.2 Cenni di anatomia del seno cavernoso

Localizzato lateralmente alla sella turcica, il seno cavernoso è una cavità venosa trabecolata rivestita da dura madre e contenente strutture arteriose e nervose.

Il nome gli fu attribuito da Jacobus Winslow nel 1734 ma il termine “seno cavernoso” in realtà è una definizione inappropriata poiché esso non è né un reale seno né cavernoso.[11]

Tra il 1960 e il 1970, Dwight Parkinson profuse numerosi sforzi per caratterizzare meglio l'anatomia del seno cavernoso; Parkinson, insieme ad Hashimoto e altri colleghi, enfatizzò l'inesattezza del termine “seno cavernoso” che, secondo il suo parere, doveva essere sostituito dal più anatomicamente corretto “compartimento sellare laterale”. [12, 13]

Nonostante ciò, il termine “seno cavernoso” è rimasto nella comune odierna terminologia medica.[14]

Il seno cavernoso, struttura pari, è situato lateralmente alla sella turcica dell'osso sfenoide, esteso dall'estremità mediale della fessura orbitaria superiore all'apice della piramide del temporale. Ha una lunghezza media di 2 cm, una larghezza di 1 cm ed un'altezza di 1,3 cm.[14]

La sua cavità è percorsa da numerose trabecole variamente orientate e anastomizzate tra loro; è attraversato da numerose strutture vascolari e nervose. L'arteria carotide interna attraversa il seno in direzione postero anteriore circondata dal plesso carotideo interno del simpatico. Inferolateralmente rispetto a tale arteria decorre il nervo abducente. Nello spessore della parete laterale del seno decorrono il nervo oculomotore comune, il nervo trocleare e la branca oftalmica e mascellare del nervo trigemino.

Rami affluenti del seno cavernoso sono le vene oftalmiche superiore e inferiore, la vena centrale della retina, le vene cerebrali, il seno sfenoparietale, la vena meningea media e talvolta la vena grande anastomotica.

Il seno cavernoso drena nei seni petrosi superiore e inferiore, nel plesso basilare e nel plesso venoso pterigoideo mediante la rete venosa del forame ovale.

I seni cavernosi dei due lati comunicano tra di loro per mezzo dei due seni intercavernosi anteriore e posteriore - i quali ricevono vene ossee dello sfenoide, vene durali e vene ipofisarie - e per mezzo del plesso venoso basilare.[15]

Queste anastomosi sono clinicamente rilevanti, sia in termini di diffusione delle infezioni e di neoplasie sia come drenaggio venoso alternativo in pazienti con trombosi del seno cavernoso.[16]

Harris e Rhoton divisero il seno cavernoso in 4 compartimenti rispetto all'arteria carotide interna: mediale, laterale, anteroinferiore e posterosuperiore.[17]

2.3 Classificazione ed Eziologia

Le fistole arterovenose durali sono lesioni dinamiche con decorso estremamente variabile, dalla risoluzione spontanea a conseguenze cliniche imprevedibili e fatali. Negli ultimi anni, un numero sempre maggiore di evidenze ha dimostrato che la storia naturale di queste lesioni è strettamente correlata alle caratteristiche emodinamiche ed al pattern di drenaggio venoso; da ciò si deduce il ruolo di prim'ordine dell'angiografia digitale nell'iter diagnostico di questa patologia; essa risulta pertanto

insostituibile ed è fondamentale per la classificazione delle fistole e per la formulazione di un giudizio prognostico e terapeutico.[1]

La prima classificazione conosciuta risale al 1978 ed è da attribuire a Djindjian e Merland; questi autori riconobbero l'importanza del drenaggio venoso nell'outcome della patologia ed elaborarono un sistema che, sulla base di questo reperto, suddivideva le lesioni in 4 tipi principali; in base a tale classificazione possiamo distinguere:

- Tipo 1: Fistole arterovenose durali con normale drenaggio anterogrado in un seno venoso o in una vena meningea.
- Tipo 2: Fistole arterovenose durali che drenano in un seno venoso con reflusso nei seni adiacenti o in una vena corticale.
- Tipo 3: Fistole arterovenose durali che drenano direttamente in una vena corticale con risultante flusso retrogrado in un compartimento venoso.
- Tipo 4: Fistole arterovenose durali che drenano direttamente in una tasca venosa (lago venoso o ectasia venosa) sovra o infratentoriale.

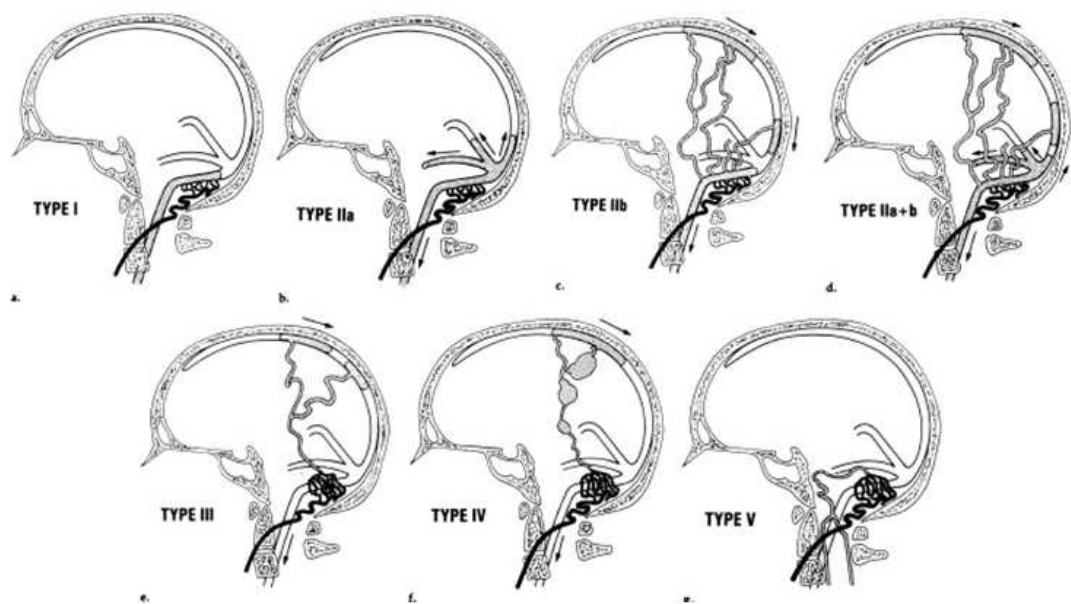
Djindjian et al. dimostrarono che al tipo 1 era associato un andamento benigno, mentre tutti gli altri tipi mostravano andamento progressivo ed ingravescente con possibili esiti infausti, correlando così il pattern di drenaggio venoso con la prognosi. Coerentemente con la classificazione proposta, le fistole a basso rischio erano quelle che si associavano ad un drenaggio venoso anterogrado in un seno durale mentre le fistole ad alto rischio erano quelle che comportavano un drenaggio venoso retrogrado nelle vene corticali oppure che sfociavano direttamente in esse nel caso in cui il seno adiacente fosse occluso. Il maggior rischio di emorragia era attribuito alle modificazioni subite dalle vene corticali sede di drenaggio retrogrado: esse si presentavano tortuose, stenotiche e sviluppavano aneurismi venosi sede di sanguinamento. Fu dimostrato inoltre che, con il persistere della patologia, fistole a basso rischio potessero evolvere in fistole ad alto rischio per l'occlusione di un seno durale o per il sopraggiungere di una stenosi venosa.[6, 8, 18-20]

In seguito, numerosi altri autori si sono interessati all'argomento e numerose pubblicazioni e classificazioni sono state proposte, incentrandosi sulla correlazione tra gli aspetti fisiopatologici della fistola ed il rischio di sequele emorragiche o neurologiche.[8]

Cognard et al., nel 1995, analizzarono retrospettivamente 205 casi di pazienti con fistola durale e svilupparono un nuovo sistema classificativo, modificando il sistema di Djindjian, fino ad allora in uso,.

Il gruppo di studio definì 5 tipi di fistole arterovenose durali sulla base del pattern di flusso venoso e le classificò come segue:

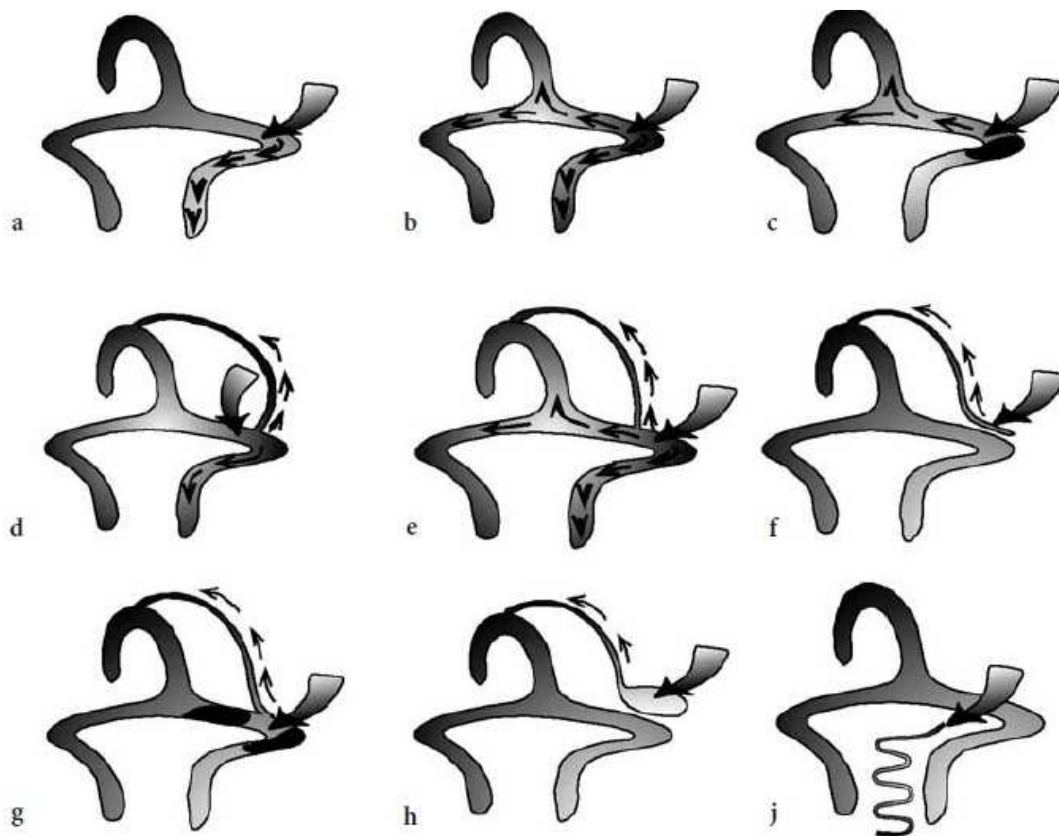
- Tipo 1: Fistole arterovenose durali che drenano in un seno con un normale flusso anterogrado (*fig. 2.1*).
- Tipo 2: Fistole arterovenose durali che drenano in un seno in cui si verifica un drenaggio venoso anteriore insufficiente o reflusso (*fig. 2.2*); queste possono essere a loro volta suddivise in 3 sottotipi:
 - Tipo 2 a: lesioni con drenaggio venoso retrogrado esclusivamente in un seno durale.
 - Tipo 2 b: lesioni con drenaggio venoso retrogrado esclusivamente in una o più vene corticali.
 - Tipo 2 a+b: lesioni con drenaggio venoso retrogrado sia in un seno durale che in una o più vene corticali (*fig. 2.3*).
- Tipo 3: Fistole arterovenose durali che drenano direttamente in una o più vene corticali in assenza di ectasia venosa (*fig. 2.4*).
- Tipo 4: Fistole arterovenose durali che drenano direttamente in una o più vene corticali in presenza di ectasia venosa maggiore di 5 mm in diametro o maggiore di 3 volte il diametro originario della vena drenante.
- Tipo 5 : Fistole arterovenose durali che drenano in una o più vene spinali.



Classificazione di Cognard, 1995

Cognard fu in grado di associare un giudizio prognostico ad ogni tipologia di fistola descritta nella sua classificazione; nell'analisi dei suoi 205 pazienti, Cognard riscontrò un andamento clinico aggressivo in 1 solo paziente su 84 con patologia di tipo 1, nel 45% dei pazienti con patologia di tipo 2, nel 76% dei pazienti con patologia di tipo 3, nel 96% dei pazienti con patologia di tipo 4 e nel 100% dei pazienti con patologia di tipo 5. L'emorragia cerebrale fu la complicanza più grave rilevata e apparve strettamente correlata al drenaggio venoso corticale; tale complicazione è stata rilevata in nessun paziente con fistola di tipo 1 e tipo 2 a, nel 20% dei pazienti con tipo 2 b, nel 6% dei pazienti con tipo a+b, nel 40% dei pazienti con tipo 3, nel 66% dei pazienti con tipo 4 e in 5 dei 12 pazienti che presentavano il tipo 5. La differenza significativa tra i pazienti con patologia di tipo 3 e patologia di tipo 4 sottolinea la stretta correlazione tra ectasia venosa e rischio di emorragia cerebrale.

Questo sistema classificativo, per quanto complesso, ha un alto valore predittivo per quanto concerne l'aggressività del decorso clinico delle lesioni ed in particolare per il rischio di emorragia cerebrale.[1, 21-23]



Rappresentazione schematica dei pattern di drenaggio venoso delle fistole durali intracraniche. Dalla (a) alla (c) sono fistole artero-venose durali con shunt in un seno durale con flusso anterogrado (a) ante e retrogrado (b) ed esclusivamente retrogrado (c, dovuto ad un'occlusione). (d) ed (e) sono fistole artero-venose durali con shunt in un seno durale con flusso retrogrado nelle vene leptomeningee, dovuto ad un sovraccarico venoso del seno; con (e) o senza (d) flusso retrogrado nel seno stesso. (f) fistola artero-venosa durale con shunt direttamente in una vena leptomeningea. (g) seno isolato dovuto ad un'occlusione con drenaggio venoso leptomeningeo retrogrado. (h) fistola arterovenosa durale drenante in un'ectasia venosa. (j) fistola arterovenosa durale intracranica drenante nelle vene spinali perimidollari.

Nello stesso 1995, *Borden et al.* proposero una classificazione semplificata, in grado di organizzare ed unificare tutte le malformazioni arterovenose craniche e spinali in 3 tipi principali sulla base delle loro similitudini anatomiche.

Le tre tipologie previste dalla classificazione di Borden-Shucart sono:

- Tipo 1: Fistole arterovenose che drenano direttamente nei seni venosi durali, nelle vene meningee e nelle vene epidurali spinali mantenendo un normale flusso anterogrado attraverso le vene subaracnoidee; corrispondono al tipo 1 e 2 a della classificazione di Cognard.

- Tipo 2: Fistole arterovenose che drenano nei seni venosi durali, nelle vene meningehe e nelle vene epidurali spinali generando, però, un flusso retrogrado nelle vene subaracnoidee; corrispondono al tipo 2 b e 2 a+b nella classificazione di Cognard.
- Tipo 3: Fistole arterovenose che drenano direttamente nelle vene subaracnoidee, senza coinvolgimento dei seni durali; corrispondono al tipo 3, 4 e 5 della classificazione di Cognard.

Ognuna di queste tre tipologie viene ulteriormente suddivisa in un sottotipo A se è presente un singolo foro di comunicazione tra versante arterioso e versante venoso e tipo B se i fori di comunicazione sono multipli.

In accordo con questa classificazione, le fistole di tipo 1 a sede intracranica presentano un comportamento benigno ma se hanno localizzazione spinale possono causare patologia midollare o emorragia epidurale; le fistole di tipo 2, sia intracraniche che spinali, possono manifestarsi con emorragie o sintomi neurologici associati all'ipertensione venosa correlata; le fistole di tipo 3 si associano molto frequentemente ad emorragie intracraniche gravi e importante mielopatia.

La classificazione di Borden suggerisce quindi che il più importante fattore predittivo di un comportamento clinico aggressivo sia la presenza di drenaggio venoso leptomeningeo; le lesioni che drenano in un grosso seno venoso possono associarsi a svariati sintomi clinici ma sono meno tendenti al sanguinamento o a causare deficit neurologici focali, a meno che non siano associate a drenaggio venoso retrogrado leptomeningeo. Le lesioni che non drenano direttamente in un seno venoso sono più frequentemente associate a drenaggio venoso leptomeningeo e sono, quindi, più tendenti a causare sequele cliniche gravi da emorragia intracerebrale. Il rischio di emorragia appare anche correlato alla presenza di vene leptomeningehe arterializzate, tortuose e che possono presentare aneurismi.[1, 8, 24]

David et al., nel 1996, allo scopo di validare il sistema di classificazione di Cognard e quello di Borden, effettuarono uno studio retrospettivo di 102

pazienti con fistole arterovenose durali; il risultato fu che entrambi i sistemi classificativi correlavano bene con la prognosi e con le presentazioni aggressive di malattia.[1, 20]

Classificazione delle fistole durali

| Tipo | Djindjian | Cognard | Borden |
|------|---|--|--|
| I | Normale flusso anterogrado nel seno durale | Normale flusso anterogrado nel seno durale | Drenaggio diretto in un seno venoso o in una vena meningea |
| II | Drenaggio in un seno venoso con reflusso nel seno adiacente o in una vena corticale | a. Flusso retrogrado nel seno b. Riempimento retrogrado di una o più vene corticali a + b. Drenaggio retrogrado nel seno e in una o più vene corticali | Drenaggio in un seno durale o in una vena meningea con drenaggio retrogrado nelle vene subaracnoidee |
| III | Drenaggio in una vena corticale con flusso retrogrado | Drenaggio diretto nelle vene corticali senza ectasia venosa | Drenaggio nelle vene subaracnoidee senza coinvolgimento del seno durale o meningeo |
| IV | Drenaggio in una tasca venosa (lago venoso) | Drenaggio diretto nelle vene corticali con ectasia venosa >5mm e diametro delle vene drenanti 3 x il diametro fisiologico | |
| V | | Drenaggio nelle vene spinali perimidollari | |

Tab 2.1: Classificazione delle fistole durali

Successivamente è stata elaborata una nuova classificazione (*Zipfel, 2009*) sulla base di nuove ricerche che rapportavano la sintomatologia clinica con l'outcome dei pazienti con fistole durali.

Le due più comuni scale classificative precedentemente descritte (Cognard e Borden) si basano sulle caratteristiche angiografiche delle fistole e identificano come fattore critico la presenza di drenaggio venoso corticale; la presenza di questa condizione, infatti, identifica il gruppo di pazienti a maggior rischio di emorragia e danno ischemico cerebrale.

Da dati recentemente pubblicati è emerso che, nell'ambito del gruppo ad alto rischio (pazienti con evidenza angiografica di un drenaggio venoso corticale), individuato sulla base delle due classificazioni precedentemente descritte, il sottogruppo di pazienti che presentava emorragia intracerebrale e deficit neurologici non emorragici era quello a maggior rischio di eventi avversi fatali; questo sottogruppo fu definito "sintomatico".

Al contrario, i pazienti che scoprivano la patologia incidentalmente e quelli con tinnito pulsatile o sintomatologia oftalmologica avevano un decorso clinico meno aggressivo e rapido; gli autori definirono tale gruppo di pazienti “asintomatico”.

In accordo con i recenti dati di incidenza di emorragia intracerebrale, si è riscontrato che nel 7.4–7.6% dei pazienti con drenaggio venoso corticale “sintomatico” la storia naturale della fistola era complicata da un’emorragia cerebrale mentre essa si presentava solo nell’1.4–1.5% dei pazienti con drenaggio venoso corticale “asintomatico”.

Pertanto la modifica delle classificazioni di Cognard e di Borden-Shucart mediante l’aggiunta della dicitura “asintomatico” e “sintomatico” al gruppo di pazienti con drenaggio venoso corticale incrementa l’accuratezza di stratificazione del rischio nei pazienti con fistole arterovenose durali ad alto rischio.

Applicando le modifiche di Zipfel alla classificazione di Borden-Shucart possiamo quindi distinguere:

- Tipo 1: Fistole arterovenose durali con unico drenaggio in un seno durale senza drenaggio venoso corticale.
- Tipo 2: Fistole arterovenose durali che drenano in un seno durale con presenza di drenaggio venoso corticale (sintomatiche o asintomatiche).
- Tipo 3: Fistole arterovenose durali che drenano direttamente in una vena corticale con presenza di drenaggio venoso corticale (sintomatiche o asintomatiche).

Nella casistica di Zipfel è stato possibile evidenziare che nel tipo 3 senza drenaggio venoso corticale il rischio di emorragia risulta essere minore dell’1% all’anno, nel tipo 2 e 3 con drenaggio venoso corticale asintomatico il rischio di emorragia è di circa 1,4-1,5% all’anno e nel tipo 3 con drenaggio venoso corticale sintomatico il rischio di emorragia è di 7,4-7,6% all’anno.[3]

L'eziologia delle fistole durali della regione del seno cavernoso è ancora oggetto di studi; è stato ipotizzato che la comunicazione fistolosa possa svilupparsi o per l'apertura di microshunt nella dura madre, già presenti nel soggetto adulto ma fisiologicamente non pervi, oppure per una angiogenesi aberrante che si attiva in seguito a numerosi stimoli. Il fattore trigger più importante sembra essere un' alterazione della pressione nel versante arterioso (ipertensione arteriosa) e venoso (ostruzione al drenaggio del seno) o un cambiamento del gradiente pressorio tra i due compartimenti [1, 25-27].

I fattori predisponenti allo sviluppo della patologia, comunque, sono in larga parte sconosciuti ma è stato dimostrato che alcune diatesi trombofiliche congenite possono predisporre all'insorgenza di fistole durali; in tal senso, rivestono particolare importanza il deficit di AT III, Proteina C e proteina S, la resistenza alla proteina C attivata e la mutazione del fattore V di Leiden. E' verosimile che, in tali circostanze, lo stato di ipercoagulabilità svolga un ruolo determinante nella genesi della fistola.[1]

In assenza delle condizioni predisponenti sopracitate, la teoria più accreditata rimane quella che correla l'insorgenza della fistola durale spontanea ad una microtrombosi venosa o all'aumento della pressione nel seno venoso, condizione che può condurre a microscopiche rotture nei vasi durali all'interno del seno, anche in un soggetti peraltro sani. Fattori facilitanti tale evenienza sono: ipertensione arteriosa, aterosclerosi, gravidanza, sforzi fisici, traumi minori, angiopatia diabetica e patologie del collagene.[28-33]

Le fistole durali in età pediatrica sono spesso associate ad anomalie strutturali delle vene oppure si vengono a generare come risposta ad un'ostruzione del seno cavernoso in epoca fetale, sebbene in questa popolazione sono state documentate lesioni connatali; in tal caso è probabile che l'insorgenza sia correlata a traumi da parto o infezioni.[27, 34, 35]

Nonostante siano estremamente rare, degne di cenno sono anche le fistole durali di origine iatrogena: le procedure implicate nella loro insorgenza sono craniotomia, endoarteriectomia carotidea, esplorazione trans-sfenoidale, rinoplastica, procedure endovascolari e interventi chirurgici coinvolgenti il seno cavernoso; i meccanismi alla base della suddetta associazione patogenetici sono da ricercare nei cambiamenti pressori periprocedurali che si verificano nel seno cavernoso e nell'incremento dell'attività trombotica ed angiogenetica conseguenti ad un intervento neurochirurgico maggiore.[1, 36, 37]

2.4 Fisiopatologia delle fistole durali

I primi a descrivere accuratamente questa patologia furono i medici Sachs e Tonniss nel 1973; essi definirono “malformazioni arterovenose durali” tutte le anormali comunicazioni tra il versante venoso e il versante arterioso dell'albero vascolare localizzate sulla superficie della dura madre. I due studiosi constatarono che, spesso, il rifornimento arterioso di questi shunt derivava dalle branche meningehe dell'arteria carotide interna mentre il suo drenaggio avveniva attraverso i seni durali, le vene meningehe e le vene sub aracnoidee.

Come riportato nella definizione, tali malformazioni sono localizzate entro il foglietto durale, più frequentemente nel contesto della parete di un seno venoso o nelle sue immediate vicinanze.[1]

La disfunzione emodinamica che si verifica nel seno cavernoso è responsabile delle manifestazioni cliniche individuabili nei pazienti affetti da questa patologia. La formazione di una fistola durale consente il passaggio di sangue arterioso ad alta pressione nel seno cavernoso e nelle vene che drenano in esso. Il drenaggio venoso della fistola si può ripercuotere anteriormente sul sistema venoso oftalmico, posteriormente sul seno petroso superiore, sul seno petroso inferiore o sul plesso basilare,

lateralmente sul seno sfenoparietale, controlateralmente sul seno intercavernoso, inferiormente sul plesso pterigoideo attraverso la vena del forame rotondo e la vena del forame ovale; più frequentemente il drenaggio venoso è multidirezionale.[38-40]

Numerosi studi hanno suggerito che il fattore patogenetico primario sia l'ipertensione venosa correlata ad una ostruzione al drenaggio venoso del seno cavernoso, essa può avere origine trombotica o non trombotica.[1, 41-43]

L'ostruzione del seno causata da una trombosi spesso resta misconosciuta e nel tempo diventa "falsamente" ricanalizzata mediante la neoformazione di vasa vasorum e tramite il reclutamento di un numero sempre maggiore di vasi durali e della base cranica; tale fenomeno di reclutamento vascolare spesso esita con la comunicazione il versante arterioso con quello venoso attraverso la parete del seno cavernoso.[22, 44-47]

L'ostruzione del seno non associata a trombosi è rara ed è più frequentemente associata a masse occupanti spazio (neoplasie) che determinano compressione ab extrinseco del seno interessato oppure ad interventi chirurgici demolitivi che ne comportano l'obliterazione.[1, 43]

Un significativo aumento della pressione venosa può determinare da un lato all'apertura di microshunt pre-esistenti nella dura madre e dall'altro ad una ipoperfusione cerebrale con ischemia; proprio il deficit di ossigeno da ipoperfusione potrebbe portare alla produzione di fattori inducenti l'angiogenesi e lo sviluppo di nuovi piccoli vasi anomali.

Un'alterata angiogenesi può verificarsi a livello della dura madre anche in seguito ad altri eventi scatenanti come un trauma, un intervento chirurgico, un'infezione cronica, una tromboflebite; l'infiammazione che accompagna tali eventi determinerebbe la produzione di citochine e fattori di crescita con conseguente neovascolarizzazione anomala e sviluppo di shunt patologici. I microshunt aumentano in numero e in dimensione esitando, infine, in una

fistola clinicamente manifesta. Inoltre il progressivo reclutamento di vasi pachimeningei può determinare un progressivo allargamento del “nidus”, mediante processi ancora sconosciuti; a questo processo consegue una ipertrofia delle arterie durali con ricomparsa di arterie embrionali involute e fisiologicamente non pervie nell'adulto.[41, 48-51]

Una teoria alternativa ipotizza che la formazione della fistola possa essere il primum movens del processo e che il flusso turbolento di sangue arterioso attraverso il seno cavernoso possa indurre fenomeni di danno intinale con iperplasia secondaria, cui seguono poi fenomeni di stenosi e/o trombosi del seno.[1, 52]

L'evoluzione della lesione iniziale (progressione o involuzione), correlata alla progressione/interruzione dei meccanismi che avevano portato all'ipertensione venosa o al processo di neoangiogenesi, determinerà il significato emodinamico e clinico della lesione.[1, 48]

La comunicazione arterovenosa, evolvendosi, può determinare emorragia, manifestazioni focali da insufficienza emodinamica e decremento del flusso cerebrale nelle regioni corticali in seguito allo sviluppo di un drenaggio venoso retrogrado. [2, 8, 53-57]

2.5 Anatomia patologica

Molti studi istopatologici su cadavere hanno dimostrato che le fistole durali di lunga data spesso si associano ad un ispessimento della dura madre ed intensa proliferazione vascolare entro la parete del seno coinvolto ed intorno ad esso. In alcuni casi è possibile rilevare, nel lume del seno, una massa spongiosa di tessuto fibroso; tale massa contiene numerosi spazi vascolari irregolari e disorganizzati.

Alcune evidenze suggeriscono che in seguito alla formazione di un primo shunt, se ne sviluppino numerosi altri secondari alimentati da fenomeni di proliferazione vascolare; tale ipotesi è supportata dal rilievo di una massa di piccoli vasi durali subendoteliali dilatati al livello della parete del seno cavernoso. Uno studio ha dimostrato che le multiple connessioni arterovenose che si vengono a generare sono mediate da piccoli vasi anormali, del diametro di circa 30 micron e a morfologia venosa, definiti “crack-like veins”; in alcune casistiche è stato rilevato che tra questi piccoli vasi sviluppatasi nell’ambito della parete del seno cavernoso ed il lume del seno stesso si possano interporre vasi anomali di diametro più ampio, di circa 200 micron.[1, 58-61]

2.6 Manifestazioni cliniche e complicanze

Le manifestazioni cliniche delle fistole durali sono estremamente eterogenee in relazione alla localizzazione primitiva della fistola, al pattern di flusso venoso, alla capacità compensatoria del drenaggio venoso ed alla causa scatenante la fistola stessa.

Il dolore, con localizzazione variabile e spesso riferito dai pazienti, è attribuibile a congestione oculare ed allo stiramento dei foglietti durali causato dai vasi dilatati e congesti o per diretta compressione del nervo trigemino da parte delle strutture venose arterializzate in vicinanza dell’apice petroso dell’osso temporale.[22, 62]

Sintomi aspecifici sono attribuibili all’aumento della pressione intracranica che, a lungo andare, può determinare una importante riduzione dell’acuità visiva e una cronica erniazione delle tonsille cerebellari; essi possono altresì essere riconducibili a cambiamenti displastici dei vasi meningei che comportano l’insorgenza di una cefalea mal localizzata e mal definita.[8, 22, 62]

I sintomi neuro-oftalmologici costituiscono spesso la prima manifestazione clinica associata alla fistola nonché la motivazione che spinge il paziente a recarsi dal medico per un approfondimento diagnostico. L'elevata pressione nelle vene di drenaggio dell'orbita può condurre ad una congestione venosa orbitaria, trasudazione di liquidi e conseguente proptosi oculare ed ad un aumento della pressione intraoculare da ridotto deflusso dell'umor acqueo con glaucoma secondario. Le anomalie del deflusso venoso possono ripercuotersi anche sull'apparato motore dell'occhio con edema dei muscoli, affollamento oculare ed alterazioni della fissità dello sguardo. Le elevate pressioni, sia venosa ed intraoculare, possono a lungo termine compromettere la perfusione retinica (retinopatia da stasi) e indurre una riduzione permanente dell'acuità visiva. La perdita della vista è una delle più temute complicanze della fistola e impone un intervento risolutivo urgente; la cecità, in questi pazienti, è solitamente la conseguenza di una trombosi della vena centrale della retina. Nonostante alcuni deficit visivi minori possano regredire in seguito alla correzione della lesione, i deficit più gravi e la cecità non sono sensibili di miglioramento, anche dopo l'obliterazione del tragitto fistoloso. Emorragie sottocongiuntivali possono verificarsi in seguito alla rottura di vene arterializzate e dilatate, con possibile sviluppo di danno corneale. L'arterializzazione della vena oftalmica forma un angolo acuto in prossimità del limbo, chiamato "*limbal loops*". I danni oculari possono, inoltre, essere esacerbati dall'ipoplasia o dalla trombosi del seno petroso inferiore, che può verificarsi come risultato della prolungata comunicazione arterovenosa. [1, 8, 63]

Il tinnito pulsatile ed altri sintomi uditivi possono comparire accompagnati o meno da dolore; i sintomi uditivi sono correlati all'alto flusso attraverso i vasi venosi durali della base del cranio. Talvolta possono comparire perdita dell'udito o otorragia.[1, 2]

Le fistole possono associarsi ad un vasto spettro di sintomi neurologici, che risultano essere più frequenti nelle fistole che drenano in un seno con concomitante ostruzione all'efflusso. La sintomatologia neurologica

comprende convulsioni, paralisi dei nervi cranici - paralisi del nervo oculomotore, del nervo trocleare e del nervo abducente-, papilledema, deficit sensitivi e motori e atassia quando si verifica un reflusso nel seno petroso inferiore, plessi basilare e pterigoideo.[2, 6, 8, 18, 64]

Il drenaggio venoso corticale retrogrado determina ipertensione venosa corticale che predispone alla occlusione, alla dilatazione e alla rottura di queste strutture venose (vene leptomeningee e seno sfenoparietale) con conseguente emorragia intracranica. I sintomi neurologici possono allora essere più acuti e rilevanti indotti dall'emorragia intracranica, dall'effetto massa causato dalle strutture venose dilatate o dallo sviluppo di idrocefalo. Tale idrocefalo può essere di tipo ostruttivo (le strutture venose dilatate possono ostacolare la circolazione liquorale) o di tipo comunicante (l'ipertensione venosa ostacola il riassorbimento di liquido cefalorachidiano) e si accompagna a ipertensione endocranica e papilledema.[6, 8, 18, 64]

In circa il 3% dei pazienti si possono verificare emorragie esterne come otorragia ed epistassi; quest'ultima può manifestarsi in forma massiva tra l'1 ed il 2 % dei pazienti ed è causata dalla rottura di una varice pseudoaneurismatica del seno cavernoso; la maggior parte dei casi di fistola che si manifesta con una un'epistassi imponente presenta un concomitante pseudoaneurisma.[65]

L'esordio clinico delle fistole durali è spesso insidioso in quanto si tratta di lesioni a basso flusso. Il segno clinico di presentazione più frequente è l'iniezione congiuntivale (*red eyed shunt syndrome*), che in quanto aspecifico, è frequentemente causa di ritardo nella diagnosi e di erroneo trattamento del paziente. In ordine di frequenza, altri segni e sintomi di esordio della malattia sono: arterializzazione delle vene congiuntivali (93%), chemosi (87%), proptosi (81%), diplopia con oftalmoparesi (68%), *cranial bruit* (rumore auscultabile con un fonendoscopio in sede cranica, 49%), cefalea retrorbitaria (34%), elevata pressione intraoculare (34%), ridotta acuità visiva (31%).[66]

La storia naturale delle fistole durali è estremamente variabile in relazione all'entità del flusso attraverso la lesione ed alla presenza di reflusso venoso corticale. Il decorso della malattia può essere:

- Cronico: con lesioni che restano stabili nel tempo (sia clinicamente che alla valutazione angiografica).
- Progressivo: si tratta di lesioni aggressive che vanno incontro ad un aumento di dimensioni rapido da progressiva estensione sul versante arterioso o venoso e che possono esitare in emorragie cerebrali fatali. In particolare, sul versante venoso si può verificare un drenaggio venoso leptomeningeo retrogrado in seguito alle anomalie emodinamiche indotte dalla fistola, oltre che cambiamenti morfo-strutturali con comparsa di tortuosità ed aneurismi [6, 8, 53, 57, 67]. La presenza del reflusso venoso corticale è una delle caratteristiche prognostiche più rilevanti in quanto si associa ad un rischio annuale di mortalità del 10,4% e ad un rischio di emorragia cerebrale di 8,1%. [68]
- Regressivo/involutivo: alcune lesioni vanno incontro ad una regressione spontanea con involuzione e risoluzione totale o parziale dei sintomi neurologici (fenomeno riscontrato nel 20-40% delle fistole durali della regione del seno cavernoso). La remissione clinica dei sintomi oculari è denominata "*white eye syndrome*" e sottende una occlusione del pathway venoso che permetteva il flusso retrogrado nei vasi venosi oftalmici ma non correla con la presenza/assenza di un pathway di drenaggio venoso retrogrado corticale [69]. Nonostante la frequente tendenza alla risoluzione spontanea, i soggetti possono soffrire di una progressiva perdita della vista e di una forma intrattabile di glaucoma che pone indicazione alla terapia. [66, 70]
- A Riacutizzazioni e remissioni: caratterizzato da ripetute riacutizzazioni e remissioni, determinando spesso un ritardo diagnostico di oltre un anno nel 50% dei pazienti. L'andamento con remissioni e riacutizzazioni è un andamento molto caratteristico delle fistole durali e si suppone possa

essere associato a trombosi e ricanalizzazione del flusso venoso nelle varie direzioni [69].

In circa il 2% dei pazienti con lesioni a basso rischio di eventi avversi maggiori è stata descritta una progressione verso lesioni ad alto rischio; ogni cambiamento nei sintomi deve essere pertanto accuratamente indagato in quanto può riflettere un cambiamento nel flusso, nella pressione venosa e nel pattern di drenaggio della fistola.

3. La Diagnosi neuroradiologica

Lo studio neuroradiologico delle fistole durali si pone come obiettivi: l'identificazione della lesione, la stima delle sue dimensioni, la quantificazione di eventuali fenomeni di furto ematico parziali o totali, la valutazione globale del circolo arterioso cerebrale, del flusso attraverso il circolo di Willis, del pattern di drenaggio venoso, il riconoscimento delle caratteristiche che sottendono una prognosi peggiore ed infine la pianificazione delle possibili strategie terapeutiche.

L'angiografia digitale attualmente risulta essere il gold standard diagnostico, pur essendo gravata dall'invasività, dalla lunga durata della procedura e dalla possibile prolungata esposizione del paziente alle radiazioni. Tale indagine permette uno studio morfologico accurato della lesione, la valutazione del flusso attraverso la comunicazione arterovenosa e dell'eventuale drenaggio venoso retrogrado.

Lo studio TC senza mdc è poco informativo ed è in genere può solo suggerire la presenza di una trombosi del seno cavernoso mediante la visualizzazione di un'area di iperdensità oppure di una congestione venosa oculare in presenza di proptosi ed ispessimento dei muscoli oculomotori. In uno studio TC con mdc, invece, è possibile osservare la dilatazione delle vene di drenaggio (in particolar modo della vena oftalmica superiore), la

loro morfologia serpiginosa e la trombosi del seno cavernoso, con relativa mancanza di enhancement (*fig. 3.1*).

La RM, analogamente alla TC può essere poco specifica; il nido arterovenoso può non essere visualizzabile ma è possibile riscontrare l'effetto massa causato da strutture venose dilatate e le complicità della fistola durale al livello cerebrale. Il flusso di sangue ad alta velocità attraverso il seno venoso alimentato dalla fistola comporta una perdita di segnale alla sequenza spin echo ma, in caso di trombosi, ciò non si verifica permettendone la visualizzazione, tale rilievo è confermabile con la mancata visualizzazione del seno occluso alla RM con gadolinio. In caso di drenaggio venoso retrogrado anteriore è possibile osservare edema orbitario, proptosi e una vena oftalmica superiore che, oltre ad essere dilatata, non presenta il normale “*flow void*” vascolare ed appare invece di segnale iperintenso (*fig. 3.2*).

Solo con l'evoluzione delle metodiche e la diffusione dell'angiografia con Tomografia Computerizzata (Angio-TC) e dell'angiografia a Risonanza Magnetica (Angio-RM), è stato possibile effettuare una prima valutazione non invasiva del compartimento vascolare intracranico del paziente con sospetta fistola durale, senza però potersi sostituire all'irrinunciabile angiografia diagnostica.

Utile complemento può risultare anche la sonografia doppler extra ed intracranica che può porre un iniziale sospetto diagnostico nel paziente con sintomatologia sfumata ed aspecifica e nel follow-up post-trattamento. [1, 8]

3.1 Ultrasonografia Doppler

L'ultrasonografia è una metodica ad ultrasuoni che permette di misurare la velocità del flusso cerebrale attraverso un'arteria sfruttando i principi di velocimetria Doppler. Gli ultrasuoni sono onde di tipo meccanico di

compressione e rarefazione del mezzo materiale interposto, ad alta frequenza. La maggior parte delle applicazioni diagnostiche si effettua con frequenze comprese tra 2,5 e 10 MHz. Vengono generati sfruttando la proprietà di opportuni cristalli di entrare in vibrazione ad altissima frequenza (produzione delle onde ultrasonore) quando eccitati da impulsi elettrici. L'effetto Doppler è rappresentato dalla variazione di frequenza subita da un fenomeno vibratorio, quale è il suono, quando questo venga riflesso da un ostacolo in movimento. Uno spostamento verso la sonda aumenterà la frequenza di ritorno, mentre un movimento che se ne allontana tenderà a diminuirlo. Nell'esplorazione vascolare, un fascio di ultrasuoni emesso con frequenza nota, e diretto verso un vaso, viene in larga parte disperso ed in parte riflesso dai globuli rossi in movimento, con frequenze diverse: le differenze fra la frequenza di emissione e quella di riflessione risultano situate in un intervallo di suono udibile ed, opportunamente filtrate, sono, quindi analizzabili sia acusticamente che graficamente. Nel corso dell'esame, una sonda emettente ultrasuoni viene posta sulla cute sovrastante il vaso da esaminare e la frequenza dell'eco fornisce indicazioni sulla velocità di flusso proprio perché qualsiasi spostamento di frequenza è proporzionale alla velocità degli eritrociti e all'angolo del fascio di onde sonore.

In caso di paziente con sospetta fistola durale è possibile applicare questa metodica con lo scopo di valutare le modificazioni del flusso vascolare apportate dalla fistola stessa.

Il passaggio diretto di sangue arterioso nel sistema venoso senza interposizione del fisiologico letto capillare determina un'arterializzazione del flusso venoso. Quest'ultimo diventa pulsatile e difficilmente distinguibile dal flusso arterioso; l'incremento della velocità del flusso nel compartimento venoso inoltre determina una turbolenza del flusso stesso.

L'esame dell'angolo mediale dell'occhio omolateralmente alla fistola può evidenziare un segnale ad alta frequenza con flusso in direzione della

sonda, ascrivibile allo scarico venoso attraverso le vene orbitarie e percepibile acusticamente. Nel caso in cui il tramite di comunicazione sia di grosse dimensioni ed il flusso di sangue attraverso la fistola sia di ingente quantità è possibile riscontrare un flusso venoso abnorme anche nell'angolo dell'occhio controlaterale.

In condizioni fisiologiche, il flusso venoso registrabile all'angolo mediale dell'occhio è molto debole o nullo. In queste vene il flusso è diretto dall'esterno verso l'interno. Quando invece la pressione nel seno cavernoso risulta incrementata dall'afflusso arterioso attraverso la fistola si genera un flusso retrogrado nelle vene dell'orbita, diretto dall'interno verso l'esterno. In questo caso lo scarico successivo ha luogo attraverso la vena facciale. In caso di shunt di grande volume è possibile anche osservare un marcato aumento della velocità di flusso nella carotide extracranica dal lato affetto dalla fistola.

L'utilità dell'esame Doppler, sebbene operatore-dipendente, risiede soprattutto nella possibilità di eseguire esami seriati e controlli dopo la terapia. [71]

3.2 Angio-TC

L'angio-TC è l'acquisizione con tomografia computerizzata di un volume di interesse con velocità sufficiente a "catturare" il bolo di mezzo di contrasto iniettato nella fase vascolare desiderata. Essa è definibile come una acquisizione tomografica volumetrica eseguita dopo iniezione endovenosa di un bolo di mezzo di contrasto che consenta l'opacizzazione del distretto vascolare intracranico.

Con lo sviluppo di apparecchiature multistrato, la considerevole riduzione dei tempi di acquisizione e lo sviluppo di nuove tecniche di ricostruzione,

l'angio-TC è diventata metodica di prima linea nello studio iniziale delle fistole durali.

Questa metodica permette la visualizzazione di dilatazione e tortuosità della vena oftalmica superiore e l'allargamento del seno cavernoso omolaterale alla lesione; nel caso di fistola ad alto flusso con drenaggio venoso retrogrado corticale, è possibile visualizzare anche una dilatazione delle vene corticali e leptomeningee. Solo nei casi più gravi che giungono all'osservazione con una elevata pressione intracranica e importante congestione venosa cerebrale, è possibile evidenziare edema o focolai emorragici limitrofi.

Nonostante l'angio-TC sia considerata una buona metodica di screening, presenta degli oggettivi limiti attribuibili soprattutto alla sua limitata capacità di visualizzare le piccole arteriole durali, alla difficile localizzazione della sede della comunicazione, e alla sua incapacità di fornire informazioni riguardo il flusso ematico attraverso la lesione.[1, 72]

3.3 Angio-RM

L'angio-RM, in funzione dell'elevata sensibilità intrinseca della metodica RM ai fenomeni di flusso, nell'ultimo decennio ha subito un notevole progresso nella risoluzione anatomica grazie a due fattori principali, quali l'aumento delle matrici ed il miglioramento della soppressione dei tessuti stazionari. La tecnica più utilizzata per la valutazione delle lesioni è la TOF ("time of fly" o tempo di volo), in grado di documentare strutture vascolari dotate di elevato flusso. Tale tecnica si basa sulla proprietà del tessuto stazionario di diventare parzialmente saturato dopo pochi tempi di ripetizione, mentre il flusso ematico che penetra lo strato, fornendo continuamente spin non saturi, produce un elevato segnale. Limiti della metodica sono il ridotto volume di studio e la ridotta definizione dei vasi arteriosi ai limiti della regione di studio per la progressiva saturazione dei protoni. La tecnica TOF,

tuttavia, fornisce informazioni esclusivamente delle lesioni che presentano un flusso elevato poiché la presenza di un flusso lento determina saturazione del segnale.

Per ovviare a tali inconvenienti, la tecnica TOF può essere integrata dalla PC ("Phase Contrast") che offre il vantaggio di una variabile sensibilità alla velocità, di una bassa sensibilità agli effetti di saturazione, e di una maggiore soppressione del tessuto stazionario di fondo.

Con queste due tecniche è possibile vedere la sede dello shunt, il nidus , i vasi che alimentano la fistola e i peduncoli di drenaggio della stessa (*fig. 3.2*), in particolare la PC può dimostrare la presenza di flusso retrogrado nei seni venosi o nelle vene corticali.[1, 72]

3.4 Angiografia Digitale

L'angiografia a sottrazione digitale (DSA) è una tecnica basata sulla ricostruzione radiologica computerizzata del vaso, dopo aver sottratto ai fotogrammi - opportunamente amplificati - l'immagine ottenuta prima dell'introduzione del mezzo di contrasto. In questo modo vengono eliminate le strutture statiche dell'immagine (ossa craniche, che appaiono con la stessa intensità prima e dopo l'introduzione dell'agente di contrasto), ottenendo una maggiore nitidezza dei vasi sanguigni.

Questa metodica è attualmente considerata l'esame di scelta per lo studio e la classificazione delle fistole durali ed è ritenuta necessaria per porre una diagnosi definitiva e pianificare il trattamento della patologia.

In sede di studio angiografico è necessario lo studio selettivo di tutte le potenziali fonti di rifornimento arterioso ma anche delle strutture venose di drenaggio in quanto è fondamentale conoscere le caratteristiche di tutte le vie di scarico per definire la prognosi.

Nel caso delle fistole durali, è importante il cateterismo selettivo di entrambe le arterie carotidi interne ed esterne, di entrambe le arterie vertebrali, dell'arteria faringea ascendente omolaterale alla lesione, dell'arteria meningea media ed accessoria e dell'arteria mascellare interna prossimale e distale; i più comuni rami arteriosi coinvolti sono: le branche cavernose provenienti dalla arteria carotide interna omolaterale e controlaterale alla lesione, le branche distali dell'IMA, le branche cavernose dell'arteria meningea media (MMA) e la divisione anteriore dell'arteria faringea ascendente (APA).

Durante la procedura possono, inoltre, essere effettuate alcune manovre:

1. Manovra di Huber: consiste nella compressione dell'arteria carotide ipsilaterale alla lesione durante l'iniezione del mezzo di contrasto nell'arteria vertebrale; può essere utile per dimostrare lo shunting dai vasi della circolazione posteriore alla parte posteriore della fistola.
2. Manovra di Mehringer-Hieshima: consiste nella compressione dell'arteria carotide comune durante l'iniezione del mezzo di contrasto nell'arteria carotide interna; può aiutare a visualizzare le fistole durali ad alto flusso limitando il concomitante passaggio di sangue non opacizzato attraverso la fistola e consentendo una più precisa localizzazione della fistola.
3. Balloon test occlusion: consiste nell'utilizzo di un catetere a palloncino a doppio lume che viene gonfiato nella carotide interna ipsilaterale alla fistola; la valutazione della tolleranza all'occlusione dell'arteria carotide interna mediante questa tecnica deve essere effettuata sia in condizioni standard che dopo infusione di nitropussiato sodico, dopo aver effettuato l'occlusione della carotide deve essere valutato più volte (al tempo 0 e dopo 15-20 minuti) lo stato mentale del paziente, il linguaggio, il campo visivo, i movimenti facciali e la capacità motoria di tutte e quattro le estremità. Questo test è utile anche nella scelta dell'approccio terapeutico.

L'angiografia è stata una tecnica fondamentale anche per l'elaborazione di una classificazione delle fistole durali, oggetto di numerose evoluzioni nel tempo e rivisitazioni da diversi autori nel corso degli anni. Nelle versioni più

datate il criterio classificativo era basato sulla localizzazione anatomica della fistola ma tale sistema non forniva informazioni sufficienti circa l'evoluitività e l'outcome delle lesioni. Da recenti studi è emerso che il fattore più importante nella definizione prognostica di una fistola durale è il pattern di drenaggio venoso ed è su tale caratteristica che si basano le classificazioni più diffuse e moderne (Cognard 1995, Borden 1995, Zipfel 2009).

L'esame angiografico, oltre che per la diagnosi e la classificazione della fistola, risulta fondamentale anche per la terapia ed il follow-up della lesione post-trattamento.[1, 3, 8, 21, 24]

4.La terapia

Le strategie terapeutiche delle fistole durali attualmente disponibili includono: nessun trattamento, trattamento conservativo, trattamento palliativo o trattamento definitivo; nell'ultima categoria rientrano il trattamento endovascolare, la chirurgia, trattamento combinato endovascolare e chirurgico e la radiochirurgia.

La storia naturale di una fistola arterovenosa durale risulta essere estremamente variabile, potendo spaziare dalla risoluzione spontanea all'emorragia cerebrale fatale.[6, 53, 55, 56, 73]

Nell'ambito di questo ampio spettro evolutivo, dovrebbe essere la prognosi attesa per la patologia ad indirizzare il trattamento, questo rende pertanto mandatorio classificare i pazienti sulla base dell'angiografia.

In un recente studio condotto da *Davies et al.* è stato dimostrato che su 26 pazienti con fistola di tipo 1 secondo la classificazione di Borden, in 21 si era verificata una chiusura spontanea della fistola o un miglioramento della

sintomatologia in assenza di trattamento, gli altri 5 pazienti, invece, non avevano avuto alcun cambiamento della patologia.[20]

Alla luce di questa esperienza, si ritiene che, dato il basso rischio associato a questa tipologia di lesione e considerata la possibile trasformazione di una fistola a basso rischio in una fistola ad alto rischio in seguito a trattamento incompleto, questo gruppo di pazienti non dovrebbe essere trattato oppure dovrebbe essere effettuata una terapia conservativa nel caso i sintomi non dovessero essere tollerati dal soggetto. Invece, una terapia palliativa o una terapia definitiva endovascolare dovrebbero essere prese in considerazione nel caso in cui la sintomatologia influisca sulla qualità della vita del paziente. Allo stesso modo, una importante riduzione dell'acuità visiva o una imminente perdita della vista dovrebbero comportare una immediata terapia definitiva di tipo endovascolare.

Una trasformazione spontanea di una fistola di tipo 1 secondo Borden in una fistola di tipo 2 o 3 è stata riportata da Cognard nel 1997; egli constatò che i pazienti con fistole di tipo 1 di Borden ad alto flusso (in particolare il sottogruppo di pazienti corrispondenti ad un tipo 2 a secondo la classificazione di Cognard) potevano sviluppare un improvviso aumento della pressione venosa cerebrale; per questo motivo i pazienti che si sottopongono a trattamento conservativo o a trattamento endovascolare incompleto vanno strettamente osservati e trattati o ritrattati quando necessario.[23]

Nettamente diversa appare la storia naturale dei pazienti che presentano drenaggio venoso corticale; nello studio di *Davies et al.* del 1997 4 dei 14 pazienti che presentavano questa caratteristica definendo un tasso di mortalità annuale di circa il 19%. L'andamento rapido, progressivo ed ingravescente di questo gruppo richiede senz'ombra di dubbio un approccio terapeutico tempestivo e radicale per eliminare definitivamente i fattori predittivi di cattiva prognosi. La strategia terapeutica dovrebbe essere

scelta da un team esperto di neuroradiologi interventisti e neurochirurghi ed individualizzata sulla base della patologia specifica.[68]

4.1 Trattamento conservativo

Il trattamento conservativo è offerto ai pazienti con fistola di tipo 1 secondo la classificazione di Borden; la localizzazione cavernosa della fistola è spesso suscettibile di questo tipo di trattamento perché presenta un andamento lento e benigno; secondo uno studio condotto da Cognard nel 1995, l'87% delle fistole durali non presenta un drenaggio venoso corticale (Borden1). Questa strategia di trattamento prevede tre possibilità: l'applicazione di una compressione manuale per facilitare la chiusura della fistola, la somministrazione di farmaci antiaggreganti (aspirina) o anticoagulanti (eparina) e la somministrazione di una terapia medica volta a controllare i sintomi oculari.

La compressione dell'arteria carotide comune e della vena giugulare è denominata "manovra di Matas" e va effettuata dal lato affetto dalla fistola; la manipolazione del fascio vascolare del collo non è tuttavia scevra da rischi e risulta essere controindicata nel paziente con patologia aterosclerotica carotidea per il rischio di rottura e di embolizzazione di frammenti della placca nella circolazione cerebrale, cui consegue un ictus ischemico nel paziente con dimostrata bradicardia conseguente a compressione carotidea e nel paziente con significativo drenaggio venoso corticale per il rischio di congestione venosa e conseguente emorragia cerebrale.

I pazienti ai quali è suggerita la compressione vascolare manuale vengono istruiti a comprimere la zona di biforcazione della carotide con la mano controlaterale in modo che, nel caso si venga ad instaurare una ischemia cerebrale, la risultante perdita di forza che si verifica nell'arto utilizzato per la compressione determini una automatica interruzione della procedura. Il

razionale di questa strategia terapeutica è il decremento della pressione arteriosa associato ad un simultaneo aumento della pressione arteriosa che promuove la trombosi della connessione arterovenosa.

In uno studio del 1993, Halbach riportò un tasso di successo per questa procedura del 33% (compressione di durata 10-30 secondi, tra le 4 e le 6 volte all'ora, tutte le ore di veglia del paziente, per una durata di trattamento totale di 6 settimane), ma non essendo attualmente conosciuta l'incidenza di trombosi spontanea di una fistola durale non è possibile stabilire la reale efficacia di questa metodica.[74]

Gli effetti avversi della compressione carotidea comprendono: complicanze emodinamiche o tromboemboliche, sincope vaso-vagale, emorragia cerebrale o retinica, un deterioramento clinico noto come “fenomeno di peggioramento paradossso”, occlusione delle arterie vertebrali, danno al plesso brachiale e al nervo sopraclavicolare ed una temporanea cecità monoculare durante il periodo di compressione.

Altri trattamenti conservativi sono quello antiaggregante, che consta della somministrazione di 325 mg/die di aspirina , o quello anticoagulante, che prevede l'infusione di basse dosi di eparina (5.000 UI) sottocute per circa due mesi; tali strategie risultano più efficaci nei casi in cui ci sia una accertata trombosi del seno cavernoso.

Uno studio effettuato da *Bianchi-Marzoli et al.* ha dimostrato che la terapia con eparina è in grado di migliorare i sintomi neuroftalmologici come *bruit*, episodi transitori di perdita della vista e proptosi nei pazienti affetti da fistole durali in un arco di tempo variabile tra 1 e 2 mesi di trattamento.

Attualmente si ritiene che la terapia eparinica sia in grado di portare a remissione completa dei sintomi oculari ed alla chiusura completa della fistola nell'11% dei casi (*fig. 4.1*).

La terapia antiaggregante/anticoagulante non va effettuata nei pazienti che adoperano contemporaneamente la strategia compressiva essendo differente lo scopo del trattamento; nel caso della terapia compressiva l'obiettivo è la trombosi del seno mentre il fine della terapia antiaggregante/anticoagulante è la ricanalizzazione del seno in cui è presente trombosi con conseguente scomparsa della fistola.[75]

Controlli oftalmologici seriatî vanno suggeriti a tutti quei pazienti che presentano sintomi oculari, elevata pressione intraoculare e chemosi congiuntivale estesa. Una pronta risoluzione dei sintomi oculari esterni può essere ottenuta con la somministrazione di furosemide (Lasix, 5-10 mg/die) ma l'esame del fondo oculare, la misurazione dell'acuità visiva e della pressione intraoculare devono essere periodicamente rivalutati; in aggiunta, per la diplopia è possibile somministrare beta-bloccanti, per l'aumento della pressione intraoculare si può usare acetazolamide (inibitore dell'anidrase carbonica) e per la cheratopatia associata alla proptosi si possono consigliare pomate cortisoniche per uso oftalmico o corticosteroidi per via sistemica nei casi più gravi.

Seguendo questo protocollo di compressione manuale associato a terapia sintomatica si è osservato che spesso la chiusura della fistola era preceduta da un transitorio peggioramento dei sintomi con insorgenza di emorragie retiniche e riduzione della vista; tale andamento ingravescente sottende come meccanismo patogenetico la trombosi della vena centrale della retina.

Durante il trattamento conservativo, ogni cambiamento della sintomatologia sia in senso migliorativo (che può sottendere la chiusura della lesione) che peggiorativo (che può sottendere una variazione delle caratteristiche di drenaggio venoso della stessa), deve essere rivalutato anche dal punto di vista neuro radiologico; la tecnica più idonea è l'angiografia digitale.[1]

4.2 Trattamento endovascolare

L'obiettivo del trattamento endovascolare è quello di curare la lesione, convertire una fistola ad alto rischio in una fistola a basso rischio e la palliazione dei sintomi causati da una lesione a basso rischio.

La completa e permanente cura del paziente può essere ottenuta solo attraverso una completa chiusura di tutte le comunicazioni esistenti tra il distretto arterioso e il distretto venoso. In teoria questo scopo può essere raggiunto sia approcciando il sito dello shunt attraverso le arterie afferenti (ostruendo la lesione con un materiale embolizzante liquido o solido), sia attraverso le vene drenanti la lesione (occludendo l'intero distretto venoso interessato dalla lesione con un materiale embolizzante).

4.2.1 Embolizzazione transarteriosa

Nelle fistole durali, considerata la frequente molteplicità delle afferenze arteriose che drenano in un singolo compartimento venoso e i numerosi microshunt secondari che si vengono a creare con il persistere della lesione, ottenere la chiusura completa della comunicazione arterovenosa attraverso l'embolizzazione transarteriosa è difficile e quasi impossibile [59-61]; tuttavia, nonostante l'occlusione parziale, la riduzione del flusso arterioso verso le vene drenanti facilita l'occlusione spontanea e completa della fistola.

La via transarteriosa può essere preferita nei casi di afferenza arteriosa singola o nei casi in cui ci sia un'afferenza arteriosa nettamente dominante sulle altre.

I materiali utilizzabili in questo tipo di approccio sono numerosi, i più diffusi sono: le spirali in platino, l'hydrocoil embolization system, le particelle di alcol polivinilico e la colla di N-butil-cianoacrilato.

Il rilascio dei materiali embolizzanti viene effettuato dopo una cateterizzazione superselettiva dei peduncoli vascolari che riforniscono la lesione ed è importante studiare tutte le anastomosi arteriose presenti nel distretto da trattare. Potenziali connessioni tra arteria meningea media e arteria oftalmica e arteria carotide interna e tra la divisione anteriore dell'arteria faringea ascendente e arteria vertebrale devono essere accuratamente studiate in sede angiografica e devono essere tenute in considerazione al momento dell'embolizzazione. E' di fondamentale importanza, inoltre, valutare la vascularizzazione dei nervi cranici, soprattutto quando la strada scelta per l'embolizzazione sia l'arteria meningea media o l'arteria faringea ascendente. Il passaggio dei materiali, attraverso comunicazioni anastomotiche nelle arterie cerebrali può inoltre causare un ictus ischemico massivo; comunque, l'utilizzo di coils o di particelle si associa ad un basso rischio di eventi ischemici cerebrali in quanto questi materiali difficilmente attraversano le piccole anastomosi ed in prevalenza restano confinati, comportano solo raramente complicazioni di questo tipo.[18]

Le spirali in platino sono un materiale facilmente reperibile, facili da posizionare e precise nel rilascio, possono essere recuperate e riposizionate qualora la disposizione non sia ottimale; esse hanno assunto importanza sempre maggiore e attualmente risultano essere i dispositivi più utilizzati.

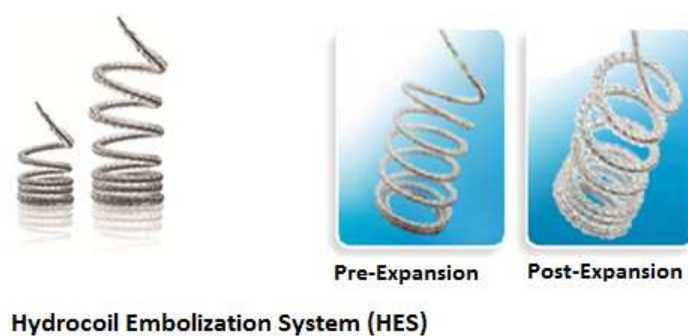


Spirali staccabili in platino

L'utilizzo di coils è di scelta soprattutto nei casi in cui i vasi coinvolti nella patologia siano rappresentato da branche cavernose dell'arteria carotide interna o le piccole e brevi branche meningee, difficilmente cateterizzabili.

Gli svantaggi dell'utilizzo delle spirali sono la graduale occlusione della fistola, che aumenta inevitabilmente la durata della procedura, ed il rischio di occlusione incompleta della lesione. Complicanze relative all'uso delle stesse sono: tromboembolismo, compromissione dell'arteria carotide interna per compressione da parte della massa di spirali protrudente dalla lesione, e la dissezione dell'arteria carotide interna. Per prevenire l'erniazione retrograda delle spirali nell'arteria d'origine e nella circolazione cerebrale distale è possibile utilizzare un palloncino non distaccabile (balloon-assist technique) o uno stent a maglie larghe.

L'hydrocoil embolization system (HES) è un sistema introdotto recentemente, in grado di raggiungere alti tassi di occlusione completa del lume del arterioso; il sistema consta di un carrier di spirali di platino ricoperte con hydrogel espandibile, materiale in grado di aumentare di volume quando viene a contatto con il sangue. Questo dispositivo permette una mirata occlusione dell'arteria di origine con risultati precisi, duraturi e tempi di intervento più limitati.



Le particelle di alcol polivinilico si associano ad un buon tasso di chiusura della fistola grazie alla riduzione dell'afflusso arterioso alla fistola causato

da questo materiale. Alcuni dei soggetti trattati con questa metodica e nei quali si documenta una chiusura parziale della fistola al termine di procedura, possono mostrare un transitorio peggioramento dei sintomi attribuibile ad una progressiva trombosi della vena oftalmica superiore o della vena centrale della retina. Questa complicanza deve essere rapidamente trattata con furosemide, mannitolo e steroidi. Durante questo periodo i pazienti devono seguire uno stretto follow-up con frequenti controlli dell'acuità visiva; spesso i sintomi vanno incontro ad una risoluzione o un miglioramento conseguente ad una ricanalizzazione della vena coinvolta. Le particelle di alcol polivinilico possono risultare utili anche nei casi in cui ci siano documentate afferenze da parte dell'arteria carotide esterna, in particolare da parte delle sue branche meninge; più piccole sono le particelle utilizzate per questo tipo di embolizzazione migliore sarà il risultato(*fig. 4.2*). Invece nei casi di anastomosi pericolose è consigliabile l'utilizzo di particelle di dimensioni maggiori per evitare complicanze. Infine, l'embolizzazione con particelle può essere scelta in caso di lesioni estese che richiedono intervento neurochirurgico; tali lesioni tendono però ad una rapida ricanalizzazione per cui l'intervento deve essere eseguito pochi giorni dopo l'embolizzazione. Quest'ultima non è ritenuta una tecnica sicura nei casi di lesioni ad alto rischio, non avendo garanzia di prevenzione e gestione dei possibili sanguinamenti.



Particelle di Alcol Polivinilico (PVA)

La colla di cianoacrilato è un materiale embolizzante liquido da usare in soluzione con Lipiodol. La colla N-butil-2-cianoacrilato ha la caratteristica di polimerizzare rapidamente in un liquido complesso come il sangue mentre il Lipiodol, un olio radiopaco, viene aggiunto per migliorare la visualizzazione della sede dell'embolizzazione e per regolare il tempo di solidificazione del composto. Per una embolizzazione ottimale, il micro catetere deve essere posizionato distalmente alla sede della lesione e la colla deve essere molto diluita. In dipendenza del tempo di transito arterovenoso, le diluizioni più utilizzate sono quelle tra 1:3 e 1:7. Il miglior risultato possibile si ottiene quando la colla radiopaca raggiunge il versante venoso della lesione senza occludere le maggiori vene drenanti il sito interessato (*fig. 4.3*). Quando si utilizza una colla diluita deve essere tenuta presente anche la ricca vascolarizzazione dei nervi cranici, poiché le complicanze ischemiche registrate con questa tecnica sono maggiori rispetto all'utilizzo di particelle di alcol polivinilico.[76-78]



Colla di N-Butil-2-Cianoacrilato

Come tecnica endovascolare transarteriosa di emergenza può essere presa in considerazione anche l'occlusione dell'arteria carotide interna, praticata con le varie tecniche precedentemente esposte; tale espediente deve essere messo in pratica solo nei casi di fistola durale con emorragia massiva e rapida espansione dell'ematoma dei tessuti molli. Prima di mettere in pratica la procedura è però necessario valutare la capacità di compenso del circolo di Willis nel paziente.

4.2.2 Embolizzazione transvenosa

Nelle fistole durali l'approccio transvenoso è sicuramente preferito per la sua semplicità, per il basso rischio di complicanze ischemiche, per la possibilità di chiudere completamente la fistola in un'unica seduta.

La scelta di procedere all'occlusione per via transvenosa deve essere preceduta da un accurato studio della circolazione venosa del distretto interessato; in tal caso, in sede di angiografia è di fondamentale importanza valutare il drenaggio venoso anteriore e posteriore di entrambi i lati, visualizzabile in fase arteriosa ritardata. In questa fase, la visualizzazione sia dei seni venosi che delle vene corticali è indicativo della presenza di un drenaggio retrogrado in queste sedi; se dovesse essere presente una occlusione trombotica di uno dei segmenti coinvolti, questo non risulterebbe visibile all'angiografia.

È consigliabile effettuare un doppio approccio, arterioso e venoso, quando si decide di agire per via venosa; la cateterizzazione dell'arteria femorale permetterà di effettuare un mappaggio venoso in fase arteriosa tardiva e permetterà di fare un controllo una volta conclusa la procedura; l'approccio venoso trans femorale risulta invece essere la strada migliore per raggiungere i seni venosi. Solitamente vengono utilizzati cateteri guida di 5 o 6 French, eccetto nei casi in cui si voglia effettuare il "Balloon test Occlusion" per il quale è indicato utilizzare un catetere guida da 8 French.

Il passaggio del catetere attraverso la vena giugulare interna può, in taluni casi, essere difficoltoso o impossibile; in queste evenienze è possibile eseguire una puntura diretta di tale vena. Se nessuna di queste manovre consente l'accesso al segmento interessato dalla fistola dovrebbero essere prese in considerazione punture più distali come la puntura della vena oftalmica superiore/inferiore, della vena facciale, della vena frontale, del plesso petroso inferiore, del plesso pterigoideo o la puntura diretta del seno cavernoso (*fig. 4.4*). La strada alternativa più frequentemente utilizzata è quella del seno petroso inferiore omolaterale alla lesione, il suo ingresso è

solitamente reperibile a partire dalla vena giugulare. Se il seno petroso omolaterale non viene trovato, il seno cavernoso può essere cateterizzato attraverso l'introduzione del microcatetere nel seno petroso inferiore controlaterale attraversando poi il seno cavernoso controlaterale e accedendo al sito interessato tramite il seno intercavernoso. Una complicanza frequente in pazienti con fistole durali del seno cavernoso di lunga data è l'occlusione trombotica del seno petroso inferiore omolaterale alla lesione; in uno studio di *Rihm et al.*, è emerso che, nonostante tale evenienza, è possibile introdurre un microcatetere attraverso il seno petroso inferiore occluso e procedere fino al seno cavernoso per il trattamento della lesione. Il seno petroso inferiore si configura, quindi, come un accesso di prima linea, anche se sede di trombosi.[79]

Una volta assicurato l'accesso al seno cavernoso, va accuratamente individuata la sede esatta della comunicazione fistolosa e vanno valutate tutte le vene corticali drenanti nel seno; la fistola può essere occlusa mediante spirali di platino, micropalloni oppure colla di ciano acrilato (*fig. 4.5*). È importante occludere la lesione in ogni sua parte; una chiusura incompleta può causare la conversione di una lesione con pattern di drenaggio venoso benigno in una più aggressiva; tale evento può avvenire in caso di ostruzione al normale efflusso anterogrado venoso che può forzare il sangue ad alta pressione in vie di drenaggio retrogrado e corticale. D'altro canto, un'occlusione della lesione troppo estesa può causare un'ostruzione all'efflusso delle vene subaracnoidee con conseguente congestione venosa e rischio di emorragia cerebrale. Se la procedura transvenosa dovesse fallire, è possibile procedere con un accesso transarterioso o con la radiochirurgia.

Nel caso in cui la fistola implichi un drenaggio corticale retrogrado, può essere presa in considerazione anche una cateterizzazione trans-venosa selettiva della vena coinvolta; se tale approccio ha una buona riuscita è possibile procedere con l'embolizzazione diretta con microspirali di suddetta vena sede di drenaggio retrogrado.

Le microspirali staccabili comprimibili risultano attualmente il miglior materiale per effettuare l'occlusione del seno, dato anche l'indiscusso vantaggio di essere maneggevoli e di poter essere posizionate con precisione nella sede desiderata. Si procede prima all'occlusione del punto di fistola; una volta assicurata la stabilità del coiling si prosegue con il riempimento dell'intero seno venoso mediante spirali libere comprimibili procedendo prossimalmente. Il principale svantaggio dell'uso delle spirali è l'elevato numero di elementi necessari per l'obliterazione completa del lume e la difficoltà nell'ottenere un'occlusione completa soprattutto nel caso in cui il seno cavernoso presenti dei setti; per migliorare il rapporto costi/benefici è possibile combinare l'utilizzo delle spirali con un riempimento parziale con colla di ciano acrilato. Nella prima parte della procedura si effettua un coiling della zona distale mirato ad occludere il tratto di efflusso del seno, successivamente si provvede al riempimento del lume mediante l'iniezione della colla. Per ridurre transitoriamente il flusso attraverso la comunicazione è possibile anche effettuare una compressione oculare esterna manuale.

Nel caso in cui la lesione da trattare sia attraversata da un alto flusso, è possibile abbinare embolizzazione arteriosa e venosa.

Le complicanze a lungo termine della procedura sono: paralisi dei nervi cranici dovuta ad effetto massa generato dall'impacchettamento delle spirali (il nervo troclare è particolarmente sensibile a danni ischemici e al danno da stiramento), perdita dell'udito e recidiva di malattia; le cause di recidiva di malattia in altra sede in seguito ad embolizzazione transvenosa del seno cavernoso rimangono sconosciute, ma potrebbero essere coinvolte l'elevata pressione venosa che si instaura dopo la procedura, l'aumentato rilascio di fattori angiogenetici e l'aumentata attività trombogenica.

Copolimeri di etilene/alcol vinilico (EVOH) possono essere utilizzati da soli o in associazione al posizionamento di spirali: questo materiale ha la capacità di occludere meccanicamente il seno cavernoso, senza però aderire alle pareti dello stesso. Va ricordato però che EVOH ha la propensione a

riempire per via retrograda le afferenze arteriose e deve essere usato con cautela al fine di evitare il reflusso in arteria carotide interna e nelle branche dell'arteria carotide esterna.

La colla di n-butil-cianoacrilato è un materiale embolizzante estremamente diffuso che presenta il vantaggio di polimerizzare rapidamente quando viene iniettato, determinando l'istantanea occlusione delle strutture interessate. La polimerizzazione di questa colla si accompagna a produzione di calore che può anche apportare un positivo effetto di angioneurosi loco-regionale. Uno svantaggio dell'utilizzo di questo materiale è la mancata possibilità di iniezioni prolungate a causa della concreta possibilità di fenomeni adesivi e colla in via di polimerizzazione che renderebbero impossibile la rimozione dello strumento. Onyx® è un esempio di liquido embolizzante costituito da polimeri di etilene/alcol vinilico disciolti in dimetilsolfosside; si tratta di un prodotto relativamente diffuso ma ha dimostrato un significativo effetto pro-infiammatorio sui vasi e sui nervi cranici che può risultare in paralisi degli stessi.[1]



Onyx ®

4.2.3 Ricanalizzazione del seno (Fibrinolisi)

Nonostante non sia ancora chiara la relazione tra trombosi del seno cavernoso e sviluppo della fistola, il ruolo eziologico dell'aumentata attività trombogenica è ormai accertato; si è quindi pensato che, se la fistola da trattare è stata preceduta da una trombosi del seno, la risoluzione della trombosi stessa poteva essere un valido approccio terapeutico.

Le prime esperienze con questa tecnica furono documentate nel 1994, *Barnwell et al.* effettuarono una fibrinolisi selettiva utilizzando l'Urochinasi in pazienti che presentavano una accertata e sintomatica occlusione trombotica del seno in associazione alla fistola.[80]

In esperienze più recenti è stata proposta la ricanalizzazione meccanica del seno utilizzando un pallone da angioplastica, seguita poi dall'occlusione della lesione mediante posizionamento di uno stent; tale approccio è tendenzialmente mirato a convertire fistole ad alto flusso con drenaggio retrogrado (Borden 2) in fistole a basso flusso senza drenaggio retrogrado (Borden 1). Nel caso in cui si dovesse verificare una retrotrombosi del seno conseguente alla procedura è possibile effettuare anche una fibrinolisi loco-regionale che ripristina il flusso anterogrado all'interno del seno senza causare una riapertura del tragitto fistoloso.[81]

In definitiva, i vantaggi della fibrinolisi non sono stati ancora ampiamente accettati: da una parte la ricanalizzazione di un seno occluso sembra essere un intervento più fisiologico rispetto alla completa chiusura di un seno che era solo parzialmente occupato dal trombo, dall'altra l'utilizzo di agenti fibrinolitici e l'antiaggregazione cui vanno sottoposti i pazienti dopo la procedura può aumentare significativamente il rischio di sanguinamento nelle fistole di alto grado. Nuovi studi e un follow-up a lungo termine chiariranno i rischi ed i benefici di questo approccio.[1]

4.3 Trattamento neurochirurgico

Storicamente, i primi approcci chirurgici proposti per il trattamento delle fistole durali furono: la legatura dell'arteria carotide comune, la legatura dell'arteria carotide interna, l'embolizzazione endovascolare dell'arteria carotide interna, la chiusura chirurgica dell'ostio di comunicazione arterovenoso e il packing chirurgico del seno cavernoso.

Ad oggi, l'obiettivo del trattamento neurochirurgico è la chiusura stabile e definitiva del tramite fistoloso con completa remissione della sintomatologia clinica senza compromettere l'apporto vascolare cerebrale e le strutture nervose limitrofe; nonostante ciò, la chirurgia open risulta ormai una terapia di seconda linea in seguito all'esponentiale miglioramento delle tecniche endovascolari e per l'elevata morbidità permanente correlata all'intervento.

Le indicazioni all'approccio chirurgico restano nei rari casi in cui né l'accesso arterioso né l'accesso venoso siano percorribili a causa di anomalie anatomiche e stenosi, oppure come tecnica di salvataggio nei casi di fallimento della procedura endovascolare.

In caso di lesioni che drenano direttamente in una vena corticale (Borden 3) è possibile procedere con una semplice chiusura della vena al suo sbocco durale per determinare una completa remissione della patologia; nei casi in cui è coinvolto il seno venoso (Borden 1 e Borden 2) la procedura diventa più complessa: la dura madre contenente i multipli shunt arterovenosi dovrebbe essere escissa ("scheletrizzazione") e gli altri segmenti sede di comunicazione dovrebbero essere rimossi o riparati.[82]

La scheletrizzazione o la rimozione completa del seno richiedono un'ampia esposizione della dura madre. Entrambi questi approcci si associano ad una importante morbidità ed al rischio di abbondanti perdite ematiche, pertanto si consiglia di effettuare una embolizzazione transarteriosa prima di procedere alla terapia chirurgica. I materiali più frequentemente utilizzati per la fase di embolizzazione pre-chirurgica sono colle e particelle di alcol polivinilico. La combinazione di embolizzazione e chirurgia è associata ad ottimi risultati, dopo il trattamento il 100% delle fistole risulta anatomicamente chiuso con un tasso di 0% di morbidità associata all'intervento e un azzeramento della mortalità.

Un ulteriore approccio, proposto da *Isamat et al.*, prevede l'obliterazione diretta del seno cavernoso mediante packing imponente in combinazione

ad iniezione transmurale di colla di fibrina; questo intervento risulta semplice, breve e funzionale.

4.4 Trattamento radiochirurgico (Irradiazione stereotassica)

La radioterapia stereotassica è emersa recentemente come alternativa ai trattamenti convenzionali; essa può essere utilizzata da sola o può precedere/seguire gli altri approcci terapeutici esposti in precedenza. Lo strumento utilizzato per questa procedura è il gamma-knife e la dose massima erogata è di 22-30 Gy. La radiochirurgia non può essere usata in emergenza perché comporta lunghi tempi di latenza dell'effetto, da mesi ad anni prima che si ottenga la chiusura della fistola.[1]

5. La nostra esperienza: Occlusione endovascolare delle fistole durali della regione del seno cavernoso attraverso la vena oftalmica superiore.

5.1 Materiali e Metodi

5.1.1 Selezione dei pazienti

All'Unità di Neuroradiologia interventistica dell' AOU Federico II sono pervenuti trentatré pazienti affetti da fistola durale; questo gruppo comprendeva 25 femmine e 8 maschi con un range di età anagrafica compreso tra i 13 e i 68 anni (età media: 51 anni). La storia clinica dei nostri pazienti spaziava da un minimo di 20 giorni ad un massimo di 12 mesi (durata media dei sintomi: 5 mesi); solo un paziente presentava una storia clinica di 2 anni.

Oltre a questi trenta pazienti, ne sono stati esclusi otto che avevano riscontrato una remissione angiografica o clinica della patologia in seguito a procedure non invasive come la compressione manuale della carotide o l'iniezione sottocutanea di eparina.

La valutazione clinica dei pazienti è stata effettuata separatamente da un neurologo e da un oftalmologo.

5.1.2 Studio neuroradiologico pre-trattamento

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tomografia computerizzata (TC), 25 pazienti a risonanza magnetica (RM) e 6 ad ecografia orbitaria; tutti i pazienti sono stati valutati con angiografia digitale mediante cateterismo transfemorale. L'esame angiografico viene completato con studio della fase ritardata per la valutazione del drenaggio venoso della lesione e manovra di compressione per valutare la pervietà ed il compenso emodinamico del circolo di Willis.

| | Pz | Storia Clinica | Presentazione Clinica | Acuità Visiva | Pressione Oculare | Fondo Oculare | Afferenze Arteriose | Materiale Embolizzante | Outcome Angiografico | Outcome Clinico | Complicanze |
|----|------|----------------|-------------------------------------|---------------|-------------------|----------------|---------------------|------------------------|----------------------|-----------------|---------------|
| 1 | 51,F | 6m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi | < 20/25 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 2 | 36,F | 2m | Esoftalmo, Chemosi | 20/20 | < 20 mmHg | Edema | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 3 | 54,F | 9m | Esoftalmo, Chemosi | 20/20 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 4 | 60,F | 2m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi, Chemosi | < 20/25 | > 30 mmHg | Ectasia Venosa | ECA/ICA | Coils | Completa | Risoluzione | Glaucoma |
| 5 | 68,M | 4m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi | 20/20 | 21-30 mmHg | Ectasia Venosa | ICA | Coils | Completa | Invariato | - |
| 6 | 55,F | 7m | Esoftalmo, Ptosi | 20/20 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 7 | 13,F | 2m | Esoftalmo, Chemosi | < 20/25 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Lieve Ptosi | - |
| 8 | 43,F | 3m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi | < 20/25 | 21-30 mmHg | Ectasia Venosa | ICA | Coils | Completa | Lieve Ptosi | - |
| 9 | 38,M | 5m | Esoftalmo, Chemosi | 20/20 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 10 | 62,M | 4m | Esoftalmo, Chemosi | 20/20 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 11 | 65,F | 4m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi | < 20/25 | 21-30 mmHg | Ectasia Venosa | ICA | Coils | Completa | Lieve Ptosi | Tromboflebite |
| 12 | 41,M | 10m | Esoftalmo, Diplopia, Chemosi | < 20/25 | < 20 mmHg | Edema | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 13 | 62,F | 4m | Esoftalmo, Chemosi | < 20/25 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 14 | 40,F | 5m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi, Chemosi | < 20/25 | > 30 mmHg | Ectasia Venosa | ECA/ICA | Coils | Flusso residuo | Lieve Ptosi | - |
| 15 | 58,F | 3m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi | 20/20 | < 20 mmHg | Ectasia Venosa | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 16 | 54,F | 2m | Esoftalmo, Ptosi | < 20/25 | < 20 mmHg | Edema | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 17 | 42,F | 8m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi | 20/20 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 18 | 37,M | <1m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi | < 20/25 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 19 | 48,F | 2m | Esoftalmo, Chemosi | 20/20 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 20 | 52,M | 3m | Esoftalmo, Ptosi | < 20/25 | 21-30 mmHg | Ectasia Venosa | ECA/ICA | Coils | Completa | Lieve Ptosi | - |
| 21 | 48,F | 1m | Esoftalmo, Chemosi | < 20/25 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 22 | 50,F | 10m | Esoftalmo, Diplopia, Chemosi | < 20/25 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 23 | 42,F | 2m | Esoftalmo, Diplopia | < 20/25 | 21-30 mmHg | Ectasia Venosa | ICA | Coils | Completa | Lieve Diplopia | - |
| 24 | 60,F | 7m | Esoftalmo, Ptosi | 20/20 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 25 | 51,M | 2m | Esoftalmo, Chemosi | 20/20 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 26 | 63,M | 24m | Esoftalmo, Ptosi | < 20/25 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 27 | 64,F | 6m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi, Chemosi | < 20/25 | 21-30 mmHg | Ectasia Venosa | ECA/ICA | Coils / Onyx® | Completa | Lieve Ptosi | - |
| 28 | 60,F | 4m | Esoftalmo, Chemosi | 20/20 | < 20 mmHg | Edema | ICA | Coils | Completa | Lieve Ptosi | - |
| 29 | 48,F | 3m | Esoftalmo, Diplopia | 20/20 | < 20 mmHg | Ectasia Venosa | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 30 | 56,F | 5m | Esoftalmo, Chemosi | 20/20 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils / Onyx® | Completa | Risoluzione | - |
| 31 | 47,F | 8m | Esoftalmo, Ptosi | < 20/25 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |
| 32 | 51,F | 5m | Esoftalmo, Diplopia, Ptosi, Chemosi | < 20/25 | 21-30 mmHg | Ectasia Venosa | ECA/ICA | Coils / Onyx® | Completa | Lieve Ptosi | - |
| 33 | 55,F | 2m | Esoftalmo, Chemosi | 20/20 | < 20 mmHg | - | ICA | Coils | Completa | Risoluzione | - |

5.1.3 Riscontri clinico-diagnostici

Segni e sintomi oculari, variamente associati, includevano: esoftalmo unilaterale in tutti i casi (100%), diplopia in 15 pazienti (45,4%), ptosi in 17 pazienti (51,5%), chemosi congiuntivale in 18 pazienti (54,5%).

L'acuità visiva dell'occhio omolaterale alla lesione è stata valutata come 20/20 in 15 casi (45,4%) e 20/25 in 18 pazienti (54,5%).

La pressione intraoculare risultava normale in 24 pazienti (72,7%) e anormale in 9 pazienti; tra questi ultimi, 7 pazienti presentavano una pressione tra 21 e 30 mmHg e 2 pazienti una pressione maggiore di 30 mmHg.

L'esame del fondo oculare è risultato normale in 18 pazienti (54,5%) mentre in 15 pazienti ha mostrato delle anomalie: ectasia venosa in 11 pazienti (36,3%) e edema a margini sfumati in 4 pazienti (12,1%).

L'angiografia digitale ha mostrato che la fistola durale aveva come arterie afferenti in 28 pazienti branche meningehe dell'arteria carotide interna e in 5 pazienti da arteria mascellare interna e dal ramo meningo-ipofisario dell'arteria carotide interna; il drenaggio venoso preferenziale è risultato essere la vena oftalmica superiore in tutti i pazienti.

5.1.4 La procedura interventistica

In seguito ad anestesia loco-regionale, in tutti i pazienti è stata praticata l'esposizione chirurgica della vena oftalmica superiore da parte di un chirurgo oculista esperto in sala angiografica; la piccola incisione curvilinea necessaria per l'accesso è stata praticata nella zona del sopracciglio, in cui precedentemente era stata effettuata tricotomia, per motivi estetici. Dopo accurata dissezione dei tessuti sottocutanei, la vena oftalmica superiore è stata esposta e una pinza emostatica è stata posizionata al di sotto della vena stessa per poi procedere alla sua legatura all'estremità distale; infine,

è stato posizionato un angiocath all'estremità prossimale della vena per effettuare la procedura endovascolare (*fig.5.1*).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a contemporaneo cateterismo dell'arteria carotide comune mediante un catetere 5 French per ottenere immagini angiografiche di controllo alla fine della procedura.

La procedura di embolizzazione è stata effettuata in modi diversi e con materiali diversi: in 6 casi è stato utilizzato un catetere di Teflon di dimensione 3 French (T3.0 Cook) su di una guida di 0,18 inc. che era stata introdotta in vena oftalmica superiore fino al raggiungimento del seno cavernoso; attraverso il catetere sono state posizionate dalle 4 alle 6 minispirali in platino incurvate (3mmx10mm, Hilalminicoil Cook) a seconda del caso, per effettuare una completa chiusura della fistola; in 7 casi è stato utilizzato un microcatetere (18 o10) introdotto in un sistema coassiale con ago cannula 18 G2 attraverso la fistola e sono state posizionate 2 microspirali a profilo elicoidale in platino (4x40 mm); in 20 casi sono state utilizzate spirali di platino elettrostaccabili di Gugliemi (GDC) introdotte attraverso un microcatetere.

In tre casi si è proceduto a trattamento occlusivo combinato con spirali e Onyx®: dopo il posizionamento delle spirali si è proceduto al rilascio di DMSO attraverso il micro catetere e successivamente al rilascio di Onyx® mediante iniezioni prolungate e ripetute sotto controllo scopico.

Per documentare l'effettiva riuscita del trattamento, subito dopo la fine della procedura, sono stati effettuati controlli angiografici attraverso il catetere precedente introdotto in arteria carotide comune (*fig. 5.2*); quando l'occlusione della fistola poteva considerarsi soddisfacente e l'angiografia non mostrava presenza di flusso attraverso la lesione, si è proceduto alla rimozione del catetere venoso e dell'angiocath, la vena oftalmica è stata infine legata e l'incisione al sopracciglio chiusa con punti staccati (*fig. 5.4*).

5.2 Risultati

L'embolizzazione attraverso la vena oftalmica superiore ha determinato, nei nostri pazienti, una immediata chiusura della fistola in 32 pazienti su 33. In un solo paziente le angiografie di controllo, effettuate a distanza di una settimana e di 6 mesi dal trattamento, hanno mostrato un flusso residuo attraverso la lesione; questo paziente presentava un quadro pretrattamento complesso caratterizzato da drenaggio venoso corticale e coinvolgimento dei compartimenti antero-inferiore e postero-superiore del seno cavernoso; la completa chiusura della fistola in questo caso è stata documentata angiograficamente dopo 1 anno dal trattamento.

Il follow-up clinico ha mostrato la completa remissione di tutti i segni e sintomi oculari in 23 pazienti (69,6%) (*fig. 5.4*), una persistenza di lieve ptosi in 8 pazienti (24,2%) e in un solo paziente è stata osservata una invariata diplopia che ha necessitato di correzione chirurgica; un outcome clinico insoddisfacente configurato da ptosi persistente, compromissione della vista e danno corneale è stato documentato in un solo paziente (3,3%), tale soggetto presentava, però, la concomitante erosione dell'osso sfenoide dovuta a concomitante mieloma multiplo.

Le complicanze direttamente correlate alla procedura sono state: glaucoma in un caso e tromboflebite in un altro, probabilmente dovuta al mancato trattamento eparinico post-procedurale.

Si raccomanda, pertanto, terapia eparinica della durata di tre giorni in tutti i pazienti sottoposti all'intervento.

5.3 Discussione e Conclusioni

Le fistole durali sono lesioni solitamente stabili o lentamente evolutive associate a manifestazioni cliniche per lo più benigne. La proptosi oculare è

lieve e non pulsante, i pazienti in genere vengono seguiti dal medico per un calo dell'acuità visiva, in alcuni soggetti l'unico segno può essere l'arrossamento dell'occhio con arterializzazione dei vasi episclerali; con tale sintomatologia sfumata ed aspecifica è facile comprendere come la diagnosi possa essere ritardata di alcuni mesi.

Il pattern di presentazione clinica è strettamente correlato alle sedi di drenaggio venoso della fistola: un drenaggio nella vena oftalmica superiore si associa a sintomi oculari e neuro-oftalmologici mentre un drenaggio venoso leptomeningeo si associa a sintomi neurologici ed emorragie intracraniche. Il riscontro alla TC con mdc, all'RM con mdc o all'angio-RM di vene dilatate opacizzate alle acquisizioni post-contrastografiche rappresenta un ulteriore criterio di sospetto. I più importanti elementi a sostegno dell'ipotesi di fistola sono l'iperintensità della vena oftalmica superiore alla RM e un'inversione del flusso nella stessa vena che appare anche dilatata all'angio-RM.

Le fistole durali possono avere una storia naturale favorevole con un alto tasso di risoluzione spontanea della lesione (dal 17% al 50%); la regressione della lesione è stata descritta anche in alcuni casi di compressione manuale della carotide o come evento secondario ad angiografia e a cambiamenti barometrici durante viaggi in aereo. La spiegazione di questi avvenimenti pare risiedere nel cambiamento delle caratteristiche emodinamiche del flusso attraverso la fistola che possono favorirne la chiusura.

Le fistole durali stabili e asintomatiche non richiedono né angiografia né trattamento invasivo; a questo gruppo di pazienti può essere proposto un semplice follow-up periodico o un trattamento di tipo conservativo. L'indagine angiografica, completa di studio di carotide interna e carotide esterna bilateralmente, deve essere invece consigliata a tutti quei pazienti che presentano sintomi invalidanti o peggioramento degli stessi e per la valutazione dell'eventuale trattamento endovascolare.

Tra le strategie di trattamento non invasive ricordiamo: la compressione manuale della carotide, che esita in una chiusura completa e permanente della fistola nel 30% dei casi, e l'iniezione sottocutanea di basse dosi di eparina, che ha determinato la risoluzione della patologia di 2 pazienti esclusi dal nostro studio. Tuttavia in questi casi non esistono prove in letteratura che dimostrino differenze significative con la guarigione spontanea.

Il trattamento endovascolare è suggerito ai pazienti che presentano progressione dei sintomi, in particolare, a quelli che presentano glaucoma, perdita della vista e oftalmoplegia persistente; la chiusura della fistola può essere ottenuta attraverso la via transarteriosa o attraverso la via transvenosa individualizzando l'approccio sulla base dell'anatomia vascolare del paziente da trattare.

La via trans arteriosa può essere considerata l'approccio di scelta nei pazienti che presentano fistola con afferenze dall'arteria carotide esterna ed è seguita da un alto tasso di successo, Soprattutto nei casi in cui le arterie afferenti siano multiple, tortuose e di piccole dimensioni -come le branche meningei dell'arteria carotide esterna- è molto importante il posizionamento del microcatetere nelle immediate vicinanze della fistola per effettuare un'occlusione quanto più completa possibile. Il principale rischio correlato con l'embolizzazione transarteriosa risiede nell'erronea occlusione delle anastomosi tra i vasi durali afferenti alla fistola e i vasi meningei e piali che irrorano i nervi cranici ed il parenchima cerebrale, con significativo rischio di paralisi o ictus ischemico.

La via transvenosa viene preferita quando la principale afferenza è di pertinenza dei vasi dall'arteria carotide interna o quando l'embolizzazione transarteriosa dei rami dell'arteria carotide esterna risulta inefficace. Nel caso in cui il drenaggio venoso retrogrado della fistola sia diretto al seno petroso inferiore, è possibile un cateterismo della vena femorale o della vena facciale. Esistono tuttavia svantaggi correlati a questi due approcci transvenosi, riconducibili al lungo percorso da effettuare prima di giungere

alla sede da trattare, alla necessità di una eccellente manualità da parte dell'operatore e al rischio di arterializzazione delle vene attraversate. Il tentativo di introdurre il microcatetere nel seno petroso inferiore, tuttavia, può essere una manovra complessa ed infruttuosa.

Il cateterismo della vena oftalmica superiore è un nuovo approccio indicato in tutti i pazienti che presentano un drenaggio venoso prevalentemente o esclusivamente anteriore, con riduzione dell'acuità visiva e un aumento della pressione nel sistema venoso orbitario. Il vantaggio aggiuntivo offerto da questo approccio è la possibilità di effettuare una flebografia attraverso la medesima vena prima dell'intervento, indagine estremamente utile per la localizzazione precisa della lesione. Nel nostro studio abbiamo preferito l'esposizione chirurgica della SOV rispetto alla sua puntura diretta perché con una piccola incisione estetica è possibile renderla completamente visibile ed incannularla con facilità. L'anestesia locale praticata prima dell'incisione richiede un tempo extra minimo ed è priva di complicanze.

Klisch et al.(83) hanno pubblicato uno studio selezionando 17 casi di fistole durali trattate mediante approccio trans venoso: undici pazienti hanno mostrato remissione dei sintomi (63%) mentre negli altri sei è stato evidenziato un miglioramento senza la completa scomparsa (37%). In tale studio è emerso che i pazienti trattati con approccio attraverso la vena facciale, il tasso di successo è stato del 50% mentre nei pazienti trattati con approccio attraverso la vena oftalmica superiore il tasso di successo della procedura è stato del 100%, in accordo con lo studio da noi condotto.

La più importante casistica per l'utilizzo dell'approccio transvenoso è stata riportata da Kirsh et al. che hanno trattato 141 pazienti in 161 sedute di trattamento, ottenendo una percentuale di obliterazioni complete dell'81%.

Meyers et al.(66), detengono la più ampia casistica di fistole durali indirette trattate mediante approccio transvenoso, costituita da 133 pazienti e follow-up di 56 mesi. Il tasso di guarigione è stato del 90% con buon risultato clinico nel 97% dei soggetti e una morbidità correlata alla procedura nel 2,3% dei trattati.

Questi studi confermano la sicurezza e l'efficacia dell'approccio transvenoso dopo esposizione chirurgica della SOV, utilizzato nei nostri casi.

Numerosi agenti embolizzanti possono essere utilizzati per l'occlusione del seno cavernoso: palloncino staccabile, colla di fibrina, colla di cianoacrilato, agenti sclerosanti e minispirali. I vantaggi offerti dall'utilizzo delle spirali sono molteplici; la radiopacità, il facile utilizzo, il rilascio controllato e la possibilità di rimuoverle qualora il posizionamento non fosse ottimale ne fanno il materiale ideale per il nostro scopo. Inoltre le spirali sono dispositivi estremamente sicuri poiché si adattano alla forma della fistola e raramente subiscono spostamenti o deformazioni.

Differenti tipi di spirali sono state utilizzate nei nostri pazienti: questi devices possono essere depositati attraverso cateteri di piccole dimensioni evitando trazioni che possono verificarsi, invece, con l'utilizzo del palloncino staccabile. I rischi correlati all'utilizzo di minispirali sono dovuti principalmente alla poca maneggevolezza procedurale ed alla difficoltà di recuperarle una volta staccate; un rilascio non corretto o la migrazione delle spirali può determinare l'ostruzione di vasi distali con secondario peggioramento dei sintomi. Un'accurata scelta della dimensione delle spirali da utilizzare e l'utilizzo di quelle riposizionabili minimizza i rischi e garantisce un risultato ottimale.

Tra le complicanze correlate all'esposizione chirurgica della vena sono state riportate: emorragia, danno alla troclea o ad altre strutture dell'orbita ed infezioni. Nonostante ciò, si può ragionevolmente ritenere che questo approccio sia sicuro, diretto ed efficace per il raggiungimento e l'occlusione del seno cavernoso cui consegue la risoluzione della fistola. La più temibile complicanza correlata direttamente all'intervento di riempimento del seno cavernoso è l'overpacking del lume, che può esitare in paralisi dei nervi cranici, dissezione della dura o penetrazioni nel parenchima cerebrale.

L' Onyx ® è utilizzato nel trattamento di fistole durali carotido-cavernose sia come singolo agente embolizzante che in associazione alle spirali e altri

devices: il razionale si basa sull'ampia diffusività che permette di raggiungere siti di fistola di difficile accesso al cast di spirali unitamente agli altri vantaggi, quali una buona visualizzazione radiografica e la bassa adesività relativa, si riducono i rischi procedurali permettendo iniezioni prolungate con penetrazione in aree più distali.

L'Onyx® risulta inoltre utile per ottenere la chiusura degli altri canali di drenaggio venoso distale, di difficile accesso per il posizionamento di spirali, riducendo il rischio di ridistribuzione di flussi retrogradi e di sanguinamento.

L'uso preliminare di spirali combinato ad Onyx® riduce il flusso nel seno cavernoso, facilitando la diffusività del liquido embolizzante; d'altra parte la procedura combinata richiede un minor numero di spirali, riducendo i rischi di complicanze ed eventi avversi legati all'overpacking del cast di spirali.

L'embolizzazione combinata mediante spirali e Onyx® permette pertanto di ottenere risultati occlusivi potenzialmente migliori, con costi relativamente contenuti, con ridotti tempi procedurali e di esposizione a radiazioni ionizzanti e ridotto rischio di complicanze procedurali.

Non è tuttavia scevro da rischi: è riportato un rischio di paralisi dei nervi cranici da possibile penetrazione; anch'esso risulta associato a transitoria neuropatia compressiva e ischemia/emorragia dei nervi cranici causate rispettivamente da trombosi del seno cavernoso post-trattamento e da penetrazione nelle afferenze arteriose e nei vasanervorum.

I dati del follow-up a lungo termine dell'utilizzo di Onyx® necessitano di valutazione su più ampia scala rispetto alle poche casistiche pubblicate.

Jiang et al. (84) hanno riportato una casistica di nove soggetti sottoposti ad embolizzazione transvenosa dopo esposizione chirurgica della vena oftalmica superiore; tutti e nove i casi sono stati trattati con successo mediante iniezione di Onyx® e rilascio di spirali staccabili. La remissione dei sintomi si è verificata nel 100% dei pazienti.

Un'ulteriore casistica riportata da Hassan et Al. (85) descrive 14 casi di fistole carotido-cavernose trattate con Onyx® come singolo agente embolizzante o in

associazione a spirali, due dei quali con accesso venoso retrogrado mediante la vena oftalmica superiore; in un singolo caso è riportata complicazione neurale di disestesia trigeminale.

In definitiva, i risultati da noi riportati sono una immediata occlusione della fistola in 32 pazienti su 33 (96,9%) e la remissione dei sintomi oculari in 2/3 dei pazienti. Non sono riportate complicanze né significative differenze di risultati clinico-angiografici nei casi trattati con uso combinato di spirali e Onyx®, sebbene limitati dall'esiguo campione ed oggetto di future valutazioni al follow up.

In conclusione, l'embolizzazione delle fistole durali con approccio transvenoso attraverso la vena oftalmica superiore può essere considerato un trattamento sicuro; la cateterizzazione retrograda della SOV permette un accesso diretto al seno cavernoso e la chiusura della fistola con ottimi risultati angiografici e clinici.

Questo approccio deve essere considerato di prima scelta nelle fistole durali della regione del seno cavernoso con afferenze preferenziali o esclusive da parte dell'arteria carotide interna; questa via può essere anche considerata una efficace strategia per il trattamento secondario dei casi in cui l'embolizzazione transarteriosa di lesioni con maggioritarie afferenze dall'arteria carotide esterna fallisca e l'approccio attraverso la vena femorale o attraverso il seno petroso inferiore sia impossibile o difficoltosa.

Appendice Iconografica

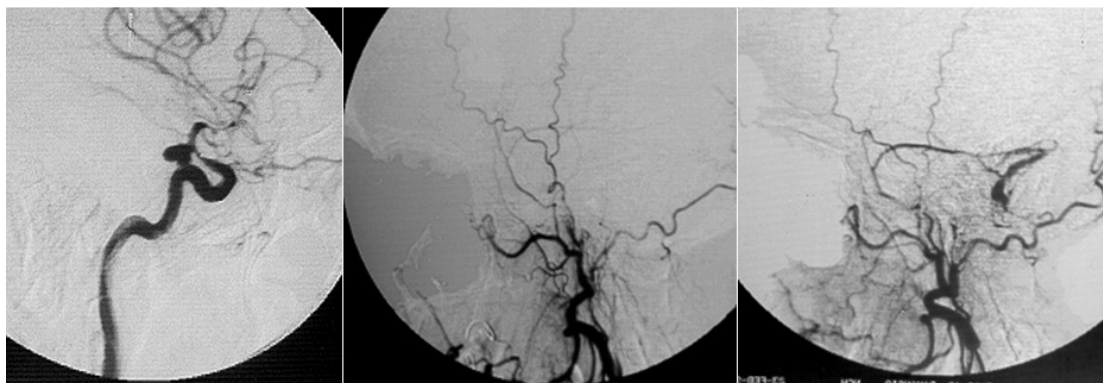


Fig.2.1: Angiografia digitale, fistola durale del seno cavernoso, tipo 1 di Cognard.



Fig.2.2: Angiografia digitale, fistola durale del seno trasverso, tipo 2 di Cognard.

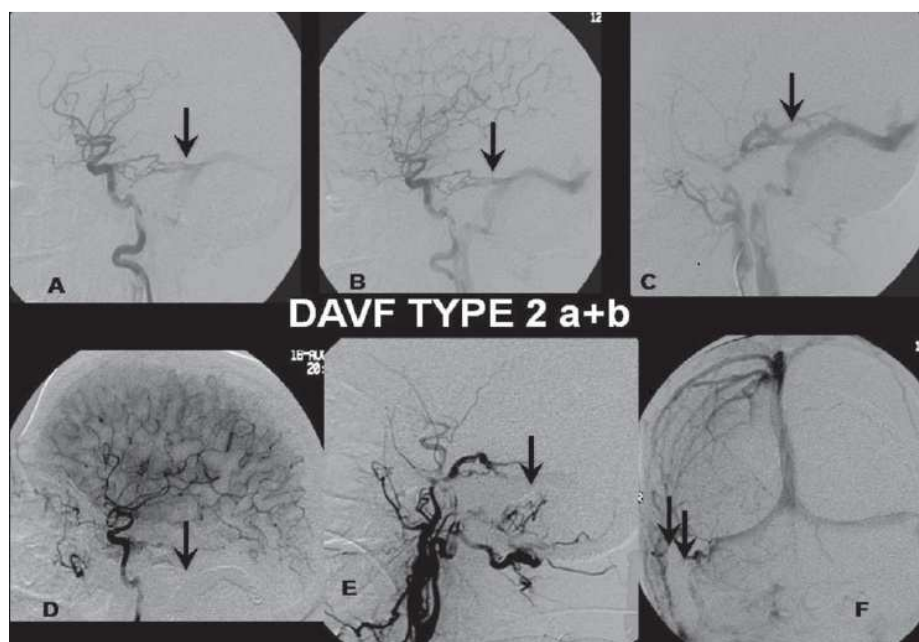


Fig. 2.3: Angiografia digitale, fistola durale, tipo 2 a+b di Cognard.

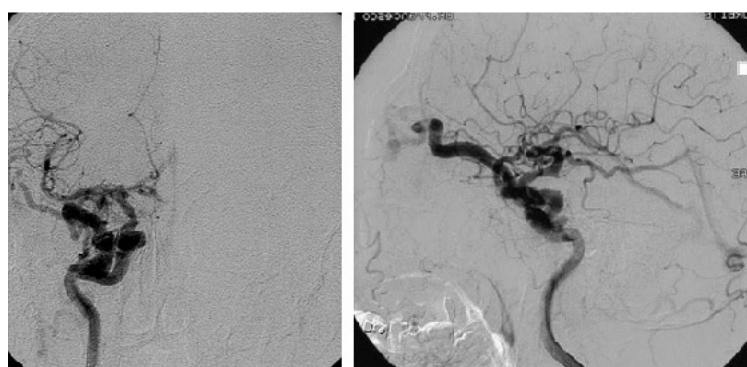


Fig. 2.4: Angiografia digitale, fistola durale, tipo 3 di Cognard.

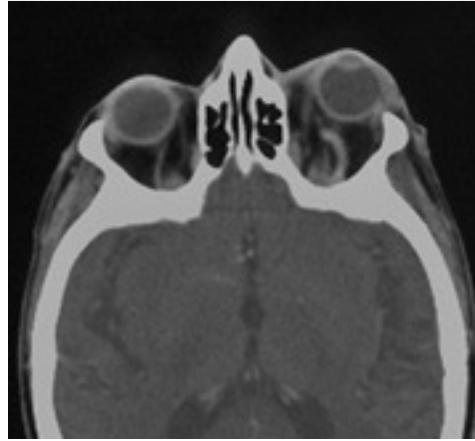


Fig. 3.1: TC assiale con mdc; proptosi oculare con ectasia della SOV.

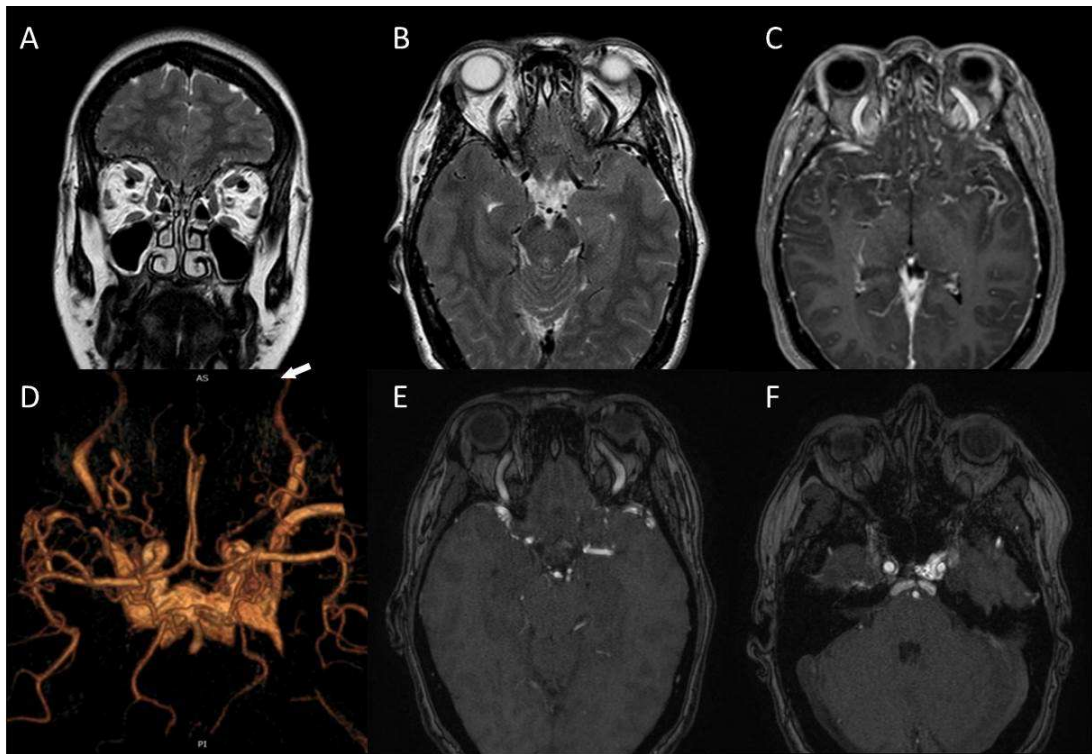


Fig. 3.2: Esame RM con sequenze AngioRM: fistola arterovenosa durale del seno cavernoso complessa. Dilatazione di entrambe le vene oftalmiche superiori apprezzabile alle sequenze TSE T2 coronale ed assiale (A,B) ed alle sequenze post-cottrastografiche (C). Ingorgo venoso del seno cavernoso e delle vene durali con dilatazione ed arterializzazione delle vene oftalmiche superiori allo studio AngioRM TOF (D-E).



Fig. 4.1: Angiografia digitale, fistola durale del seno cavernoso prima (A) e dopo (B) terapia conservativa.

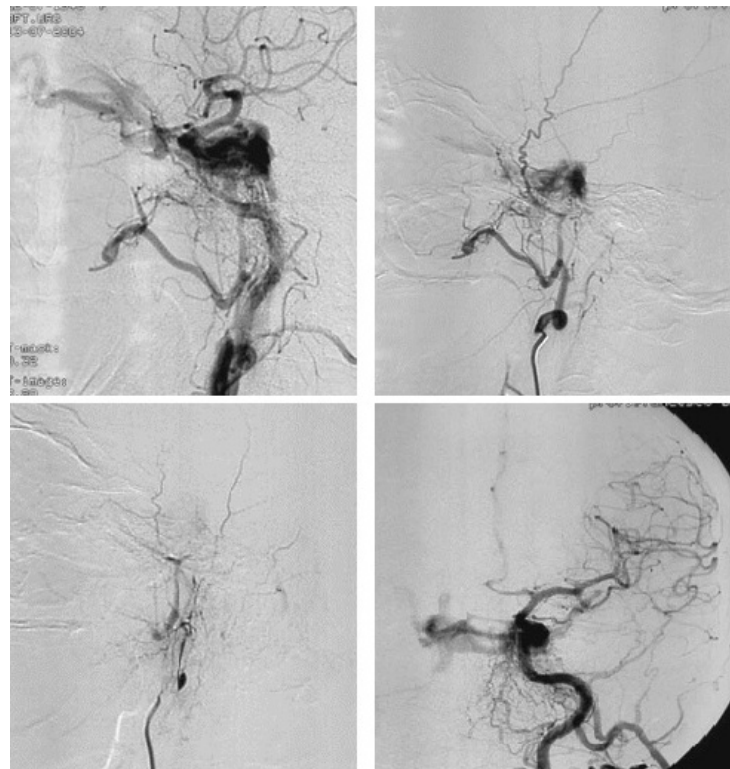


Fig. 4.2: Angiografia digitale, fistola durale del seno cavernoso prima e dopo il trattamento con particelle di alcol polivinilico.

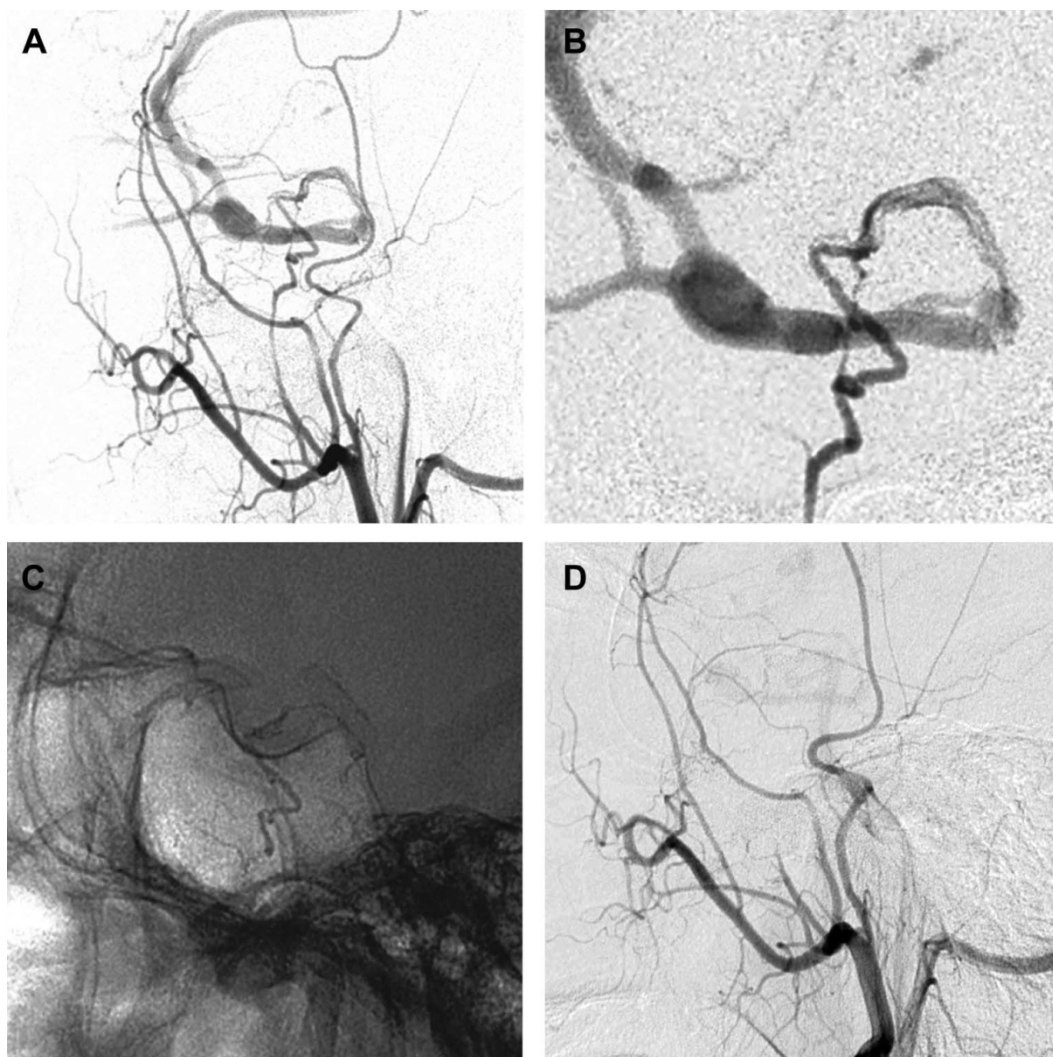


Fig. 4.3: Angiografia digitale, fistola arterovenosa durale del seno cavernoso con afferenza arteriosa dominante in un paziente con sintomi oculari tipici (A), strategia di embolizzazione transarteriosa (microcatetere in un'arteria meningea accessoria) (B); iniezione dell'agente embolizzante (colla di N-butil-2-cianoacrilato) (C); scomparsa della fistola confermata da angiografia di controllo (D).



Fig. 4.4: Angiografia digitale, accessi transvenosi possibili: seno petroso inferiore occluso (A), seno petroso inferiore controlaterale (B), vena facciale anteriore (C), vena facciale posteriore (D), vena oftalmica esposta chirurgicamente (E).

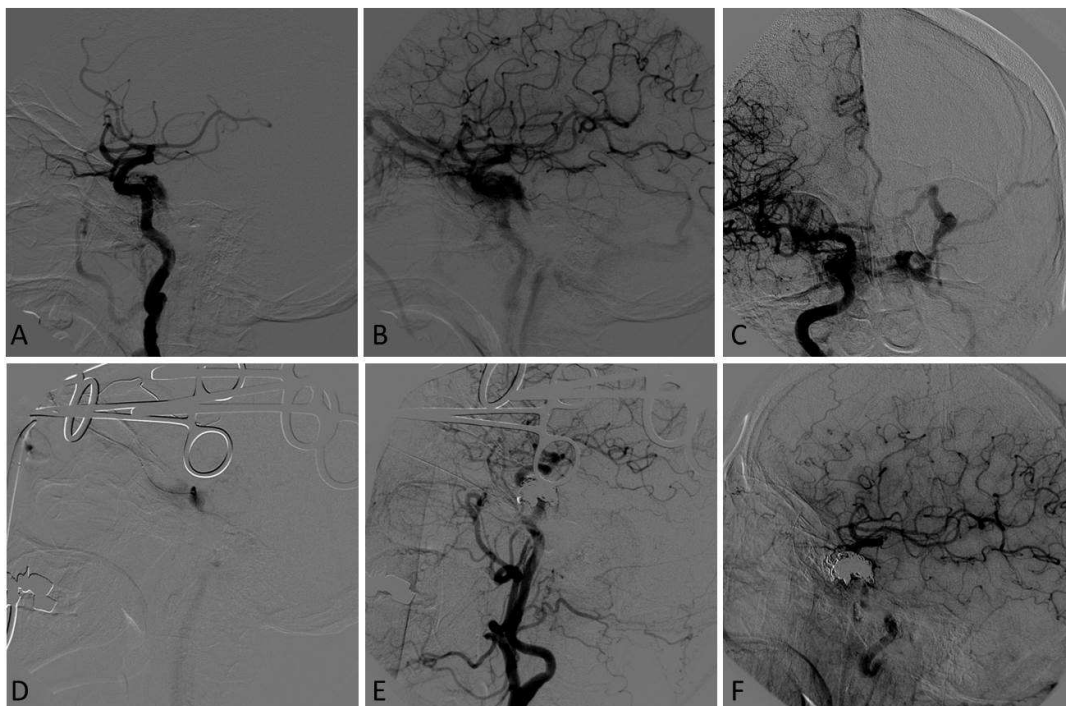


Fig. 4.5: Angiografia digitale, fistola arterovenosa durale del seno cavernoso con dilatazione di entrambe le vene oftalmiche superiori (A-C); strategia di embolizzazione transvenosa retrograda tramite SOV: microcatetere in vena oftamica superiore e flebografia retrograda del seno cavernoso (D), embolizzazione tramite spirali e Onyx® (E); risoluzione della fistola confermata ad angiografia di controllo (F).

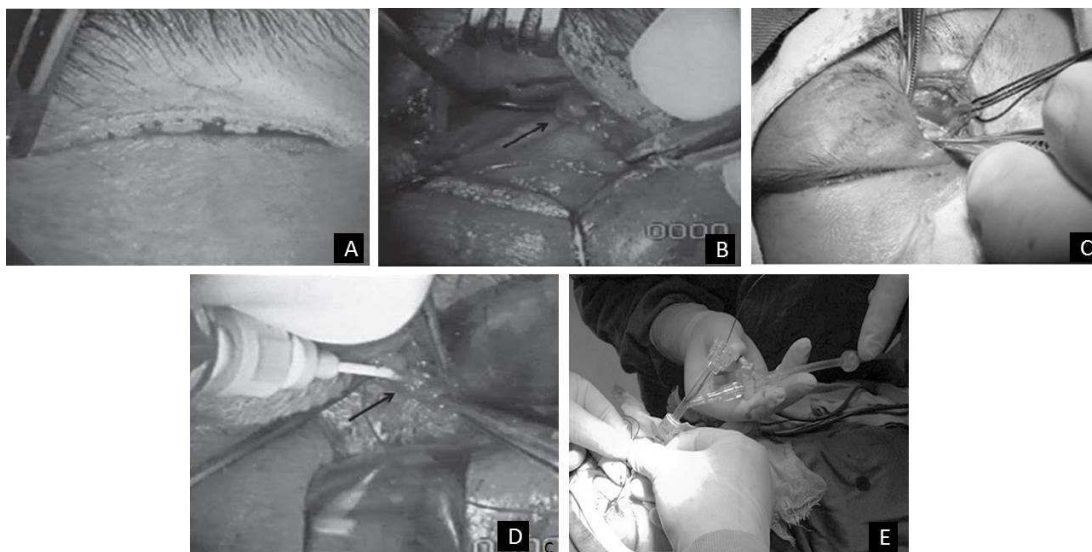


Fig. 5.1: Esposizione chirurgica della vena oftalmica superiore (SOV). Un piccola incisione curvilinea (A) è stata effettuata per permettere l'esposizione della SOV (B), che viene isolata(C): Vengono poi posizionati un angiocath (D) ed i sistemi di introduzione del micro catetere per effettuare la procedura di embolizzazione (E).

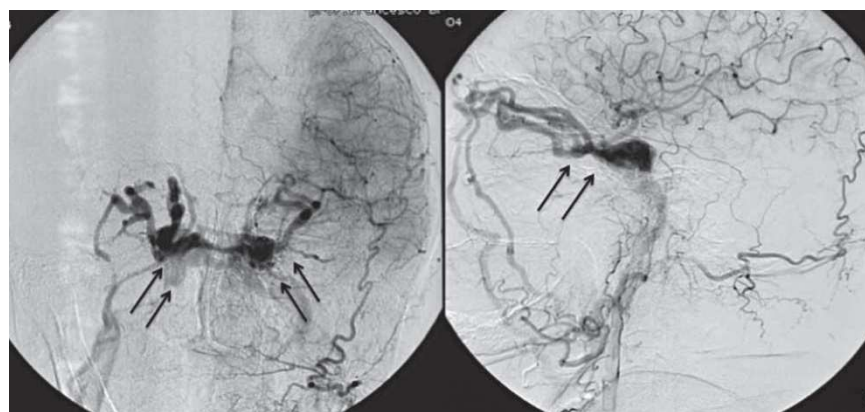


Fig. 5.2: Angiografia digitale dell'arteria carotide comune di sinistra, vista anteroposteriore e laterale. Fistola durale della regione del seno cavernoso, si può osservare la caratteristica opacizzazione sincrona del seno cavernoso e della SOV ectasica.

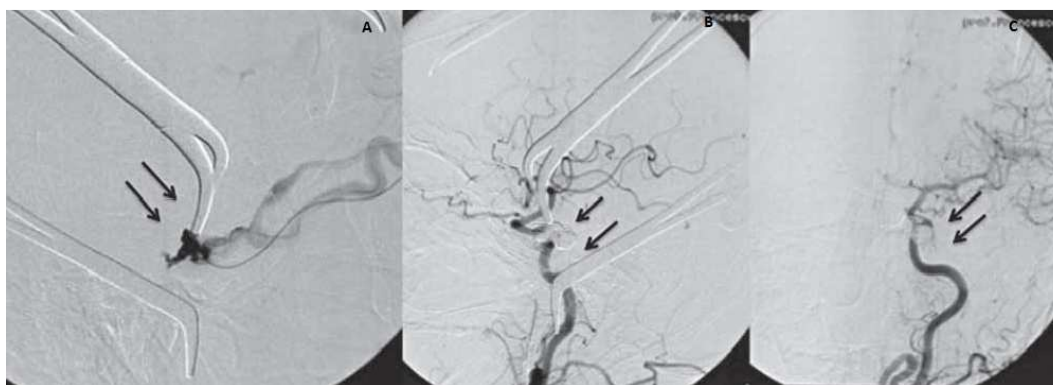


Fig. 5.3: L'angiografia digitale (A) mostra una fistola durale del segmento anteriore del seno cavernoso. Il microcatetere viene posizionato nella SOV con estremità distale nel seno cavernoso. L'angiografia di controllo (B-C) dopo trattamento endovascolare con spirali in platino staccabili mostra una completa occlusione della lesione.

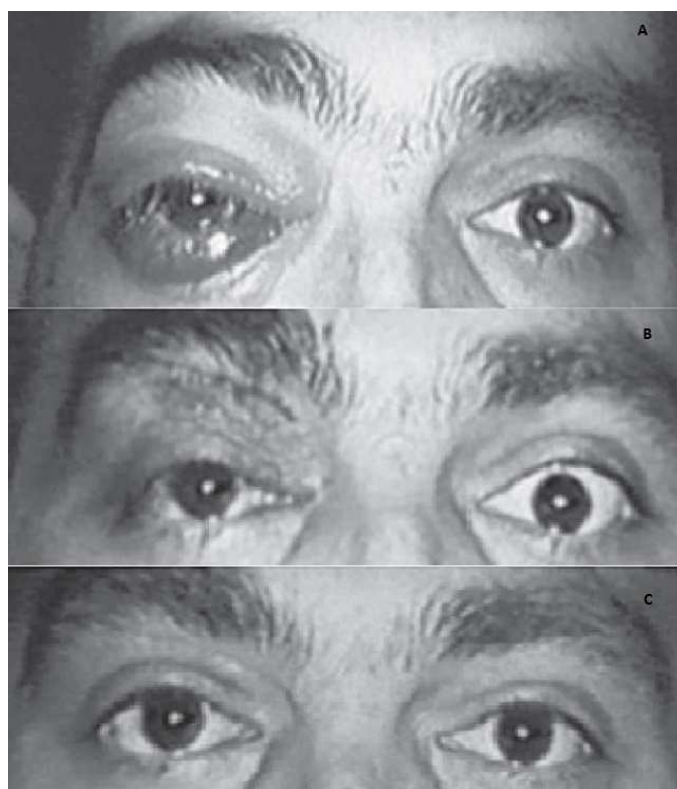


Fig. 5.4: Manifestazioni cliniche prima (A), subito dopo (B) e durante il follow-up del trattamento endovascolare trans venoso attraverso la vena oftalmica superiore.

Bibliografia

1. Forsting, M. and I. Wanke, *Intracranial vascular malformations and aneurysms : from diagnostic work-up to endovascular therapy*. 2nd rev. ed. Medical radiology - diagnostic imaging and radiation oncology. 2008, Berlin: Springer. 291 p.
2. Kiyosue, H., et al., *Treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas: current strategies based on location and hemodynamics, and alternative techniques of transcatheter embolization*. Radiographics, 2004. **24**(6): p. 1637-53.
3. Zipfel, G.J., et al., *Cranial dural arteriovenous fistulas: modification of angiographic classification scales based on new natural history data*. Neurosurg Focus, 2009. **26**(5): p. E14.
4. Debrun, G.M., et al., *Indications for treatment and classification of 132 carotid-cavernous fistulas*. Neurosurgery, 1988. **22**(2): p. 285-9.
5. Briganti, F., et al., *Endovascular occlusion of dural cavernous fistulas through a superior ophthalmic vein approach*. Neuroradiol J, 2013. **26**(5): p. 565-72.
6. Awad, I.A., et al., *Intracranial dural arteriovenous malformations: factors predisposing to an aggressive neurological course*. J Neurosurg, 1990. **72**(6): p. 839-50.
7. Brown, R.D., Jr., et al., *Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(2): p. 269-81.
8. Jabbour, P., et al., *Endovascular treatment of cerebral dural and pial arteriovenous fistulas*. Neuroimaging Clin N Am, 2013. **23**(4): p. 625-36.
9. Nakamura, M., et al., *Two unusual cases of multiple dural arteriovenous fistulas*. Neurosurgery, 1997. **41**(1): p. 288-92; discussion 292-3.
10. Ushikoshi, S., Y. Kikuchi, and K. Miyasaka, *Multiple dural arteriovenous shunts in a 5-year-old boy*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(4): p. 728-30.
11. Winslow, J.-B.n. and G. Douglas, *An anatomical exposition of the structure of the human body*. The fifth edition, corrected. ed. 1776, London: Printed for J. and F. Rivington, W. Clarke and Co., R. Horsfield, T. Caslon, T. Longman, G. Keith, J. Wilkie, T. Lowndes, Wilson and Nicoll, R. Ware, R. Baldwin, and E. Johnston.
12. Parkinson, D., *Lateral sellar compartment: history and anatomy*. J Craniofac Surg, 1995. **6**(1): p. 55-68.
13. Parkinson, D., *Lateral sellar compartment O.T. (cavernous sinus): history, anatomy, terminology*. Anat Rec, 1998. **251**(4): p. 486-90.
14. Ellis, J.A., et al., *Carotid-cavernous fistulas*. Neurosurg Focus, 2012. **32**(5): p. E9.
15. Anastasi, G., *Trattato di Anatomia Umana in 3 Volumi*. Quarta edizione ed.
16. Eisenberg, M.B. and O. Al-Mefty, *The cavernous sinus : a comprehensive text*. 2000, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. xiii, 391 p.
17. Harris, F.S. and A.L. Rhoton, *Anatomy of the cavernous sinus. A microsurgical study*. J Neurosurg, 1976. **45**(2): p. 169-80.
18. Lasjaunias, P., et al., *Neurological manifestations of intracranial dural arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1986. **64**(5): p. 724-30.

19. Malik, G.M., et al., *Dural arteriovenous malformations and intracranial hemorrhage*. Neurosurgery, 1984. **15**(3): p. 332-9.
20. Davies, M.A., et al., *The validity of classification for the clinical presentation of intracranial dural arteriovenous fistulas*. J Neurosurg, 1996. **85**(5): p. 830-7.
21. Cognard, C., et al., *Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage*. Radiology, 1995. **194**(3): p. 671-80.
22. Cognard, C., et al., *Dural arteriovenous fistulas as a cause of intracranial hypertension due to impairment of cranial venous outflow*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **65**(3): p. 308-16.
23. Cognard, C., et al., *Long-term changes in intracranial dural arteriovenous fistulae leading to worsening in the type of venous drainage*. Neuroradiology, 1997. **39**(1): p. 59-66.
24. Borden, J.A., J.K. Wu, and W.A. Shucart, *A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment*. J Neurosurg, 1995. **82**(2): p. 166-79.
25. Kerber, C.W. and T.H. Newton, *The macro and microvasculature of the dura mater*. Neuroradiology, 1973. **6**(4): p. 175-9.
26. Castaigne, P., et al., *[Spontaneous arteriovenous communication between the external carotid and the cavernous sinus]*. Bull Soc Ophtalmol Fr, 1966. **66**(1): p. 47-9.
27. Houser, O.W., et al., *Arteriovenous malformation affecting the transverse dural venous sinus--an acquired lesion*. Mayo Clin Proc, 1979. **54**(10): p. 651-61.
28. Barrow, D.L., et al., *Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous sinus fistulas*. J Neurosurg, 1985. **62**(2): p. 248-56.
29. Ringer, A.J., L. Salud, and T.A. Tomsick, *Carotid cavernous fistulas: anatomy, classification, and treatment*. Neurosurg Clin N Am, 2005. **16**(2): p. 279-95, viii.
30. Lin, T.K., C.N. Chang, and Y.Y. Wai, *Spontaneous intracerebral hematoma from occult carotid-cavernous fistula during pregnancy and puerperium. Case report*. J Neurosurg, 1992. **76**(4): p. 714-7.
31. Toya, S., et al., *Spontaneous carotid-cavernous fistula during pregnancy or in the postpartum stage. Report of two cases*. J Neurosurg, 1981. **54**(2): p. 252-6.
32. Phelps, C.D., H.S. Thompson, and K.C. Ossoinig, *The diagnosis and prognosis of atypical carotid-cavernous fistula (red-eyed shunt syndrome)*. Am J Ophthalmol, 1982. **93**(4): p. 423-36.
33. Slusher, M.M., et al., *Ophthalmic findings in dural arteriovenous shunts*. Ophthalmology, 1979. **86**(5): p. 720-31.
34. Jafar, J.J. and A.R. Rezai, *Acute surgical management of intracranial arteriovenous malformations*. Neurosurgery, 1994. **34**(1): p. 8-12; discussion 12-3.
35. Chaudhary, M.Y., et al., *Dural arteriovenous malformation of the major venous sinuses: an acquired lesion*. AJNR Am J Neuroradiol, 1982. **3**(1): p. 13-9.
36. Watanabe, A., et al., *Two cases of dural arteriovenous malformation occurring after intracranial surgery*. Neuroradiology, 1984. **26**(5): p. 375-80.
37. Ter Brugge, K.G., P. Lasjaunias, and M.C. Chiu, *Surgical neuroangiography of intracranial vascular malformations*. Can J Neurol Sci, 1987. **14**(1): p. 70-4.

38. Korkmazer, B., et al., *Endovascular treatment of carotid cavernous sinus fistula: A systematic review*. World J Radiol, 2013. **5**(4): p. 143-55.
39. Coskun, O., et al., *Carotid-cavernous fistulas: diagnosis with spiral CT angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(4): p. 712-6.
40. Tjournakaris, S.I., P.M. Jabbour, and R.H. Rosenwasser, *Neuroendovascular management of carotid cavernous fistulae*. Neurosurg Clin N Am, 2009. **20**(4): p. 447-52.
41. Singh, V., et al., *Dural arteriovenous fistula associated with prothrombin gene mutation*. J Neuroimaging, 2001. **11**(3): p. 319-21.
42. Kraus, J.A., et al., *Significantly increased prevalence of factor V Leiden in patients with dural arteriovenous fistulas*. J Neurol, 2000. **247**(7): p. 521-3.
43. Arnautovic, K.I., et al., *Dural arteriovenous malformations of the transverse/sigmoid sinus acquired from dominant sinus occlusion by a tumor: report of two cases*. Neurosurgery, 1998. **42**(2): p. 383-8.
44. Al-Mefty, O., J.R. Jenkins, and J.L. Fox, *Extensive dural arteriovenous malformation. Case report*. J Neurosurg, 1986. **65**(3): p. 417-20.
45. Convers, P., et al., *[Dural arteriovenous fistulas of the posterior cerebral fossa and thrombosis of the lateral sinus. Discussion of their relations and treatment apropos of 2 cases]*. Neurochirurgie, 1986. **32**(6): p. 495-500.
46. Barnwell, S.L., et al., *Multiple dural arteriovenous fistulas of the cranium and spine*. AJNR Am J Neuroradiol, 1991. **12**(3): p. 441-5.
47. Pierot, L., et al., *Intracranial dural arteriovenous fistulas and sinus thrombosis. Report of five cases*. J Neuroradiol, 1993. **20**(1): p. 9-18.
48. Lawton, M.T., R. Jacobowitz, and R.F. Spetzler, *Redefined role of angiogenesis in the pathogenesis of dural arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1997. **87**(2): p. 267-74.
49. Yassari, R., B. Jahromi, and R. Macdonald, *Dural arteriovenous fistula after craniotomy for pilocytic astrocytoma in a patient with protein S deficiency*. Surg Neurol, 2002. **58**(1): p. 59-64; discussion 64.
50. Morris, P.P., *Practical neuroangiography*. 2nd ed. 2007, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p.
51. Teng, M.M., et al., *Embolization of carotid cavernous fistula by means of direct puncture through the superior orbital fissure*. Radiology, 1995. **194**(3): p. 705-11.
52. Wakamoto, H., et al., *[The natural history of a dural arteriovenous fistula associated with sinus thrombosis: a case report]*. No Shinkei Geka, 1999. **27**(6): p. 563-8.
53. Magidson, M.A. and P.E. Weinberg, *Spontaneous closure of a dural arteriovenous malformation*. Surg Neurol, 1976. **6**(2): p. 107-10.
54. Hansen, J.H. and I. Sogaard, *Spontaneous regression of an extra- and intracranial arteriovenous malformation. Case report*. J Neurosurg, 1976. **45**(3): p. 338-41.
55. Luciani, A., et al., *Spontaneous closure of dural arteriovenous fistulas: report of three cases and review of the literature*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(5): p. 992-6.

56. Bitoh, S. and S. Sakaki, *Spontaneous cure of dural arteriovenous malformation in the posterior fossa*. Surg Neurol, 1979. **12**(2): p. 111-4.
57. Olutola, P.S., et al., *Spontaneous regression of a dural arteriovenous malformation*. Neurosurgery, 1983. **12**(6): p. 687-90.
58. Graeb, D.A. and C.L. Dolman, *Radiological and pathological aspects of dural arteriovenous fistulas. Case report*. J Neurosurg, 1986. **64**(6): p. 962-7.
59. Nishijima, M., et al., *Etiological evaluation of dural arteriovenous malformations of the lateral and sigmoid sinuses based on histopathological examinations*. J Neurosurg, 1992. **76**(4): p. 600-6.
60. Momoji, J., et al., *[Histopathological examinations of dural arteriovenous malformations of posterior fossa]*. No Shinkei Geka, 1997. **25**(2): p. 137-42.
61. Hamada, Y., et al., *Histopathological aspects of dural arteriovenous fistulas in the transverse-sigmoid sinus region in nine patients*. Neurosurgery, 1997. **40**(3): p. 452-6; discussion 456-8.
62. Chimowitz, M.I., et al., *Intracranial hypertension associated with unruptured cerebral arteriovenous malformations*. Ann Neurol, 1990. **27**(5): p. 474-9.
63. Ng, P.P., et al., *Endovascular strategies for carotid cavernous and intracerebral dural arteriovenous fistulas*. Neurosurg Focus, 2003. **15**(4): p. ECP1.
64. Vinuela, F., et al., *Unusual clinical manifestations of dural arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1986. **64**(4): p. 554-8.
65. Keiper, G.L., Jr., et al., *Dural sinus thrombosis and pseudotumor cerebri: unexpected complications of suboccipital craniotomy and translabrynthine craniectomy*. J Neurosurg, 1999. **91**(2): p. 192-7.
66. Meyers, P.M., et al., *Dural carotid cavernous fistula: definitive endovascular management and long-term follow-up*. Am J Ophthalmol, 2002. **134**(1): p. 85-92.
67. Friedman, J.A., B.E. Pollock, and D.A. Nichols, *Development of a cerebral arteriovenous malformation documented in an adult by serial angiography. Case report*. J Neurosurg, 2000. **93**(6): p. 1058-61.
68. Davies, M.A., et al., *The natural history and management of intracranial dural arteriovenous fistulae. Part 2: aggressive lesions*. Interv Neuroradiol, 1997. **3**(4): p. 303-11.
69. Davies, M.A., et al., *The natural history and management of intracranial dural arteriovenous fistulae. Part 1: benign lesions*. Interv Neuroradiol, 1997. **3**(4): p. 295-302.
70. Quinones, D., et al., *Embolization of dural cavernous fistulas via superior ophthalmic vein approach*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**(5): p. 921-8.
71. Gerhard M. Von Reutern, H.J.B., *Sonografia Doppler extra ed intra-cranica*. 1992: Centro Scientifico Editore.
72. Briganti, M., *Terapia Endovascolare degli Aneurismi Intracranici*. 2008: Eli Medica.
73. Endo, S., K. Koshu, and J. Suzuki, *Spontaneous regression of posterior fossa dural arteriovenous malformation*. J Neurosurg, 1979. **51**(5): p. 715-7.
74. Halbach, V.V., et al., *Dural fistulas involving the cavernous sinus: results of treatment in 30 patients*. Radiology, 1987. **163**(2): p. 437-42.

75. Bianchi-Marzoli, C., Righi, Crippa, D'Angelo, Brancato, *Low dose heparin therapy for dural cavernous sinus fistulas (DCSF)*.
76. Kerber, C.W., W.O. Bank, and L.D. Cromwell, *Cyanoacrylate occlusion of carotid-cavernous fistula with preservation of carotid artery flow*. Neurosurgery, 1979. **4**(3): p. 210-5.
77. Cromwell, L.D. and C.W. Kerber, *Modification of cyanoacrylate for therapeutic embolization: preliminary experience*. AJR Am J Roentgenol, 1979. **132**(5): p. 799-801.
78. Bank, W.O., C.W. Kerber, and L.D. Cromwell, *Treatment of intracerebral arteriovenous malformations with isobutyl 2-cyanoacrylate: initial clinical experience*. Radiology, 1981. **139**(3): p. 609-16.
79. Rhim JK, C.Y., Park JJ, Jeon JP, Kang HS, Kim JE, Cho WS, Han MH, *Endovascular Treatment of Cavernous Sinus Dural Arteriovenous Fistula With Ipsilateral Inferior Petrosal Sinus Occlusion: A Single-Center Experience*. Neurosurgery, 2015.
80. Smith, T.P., et al., *Treatment of dural sinus thrombosis by urokinase infusion*. AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(5): p. 801-7.
81. Murphy, K.J., et al., *Endovascular treatment of a grade IV transverse sinus dural arteriovenous fistula by sinus recanalization, angioplasty, and stent placement: technical case report*. Neurosurgery, 2000. **46**(2): p. 497-500; discussion 500-1.
82. Collice, M., et al., *Surgical treatment of intracranial dural arteriovenous fistulae: role of venous drainage*. Neurosurgery, 2000. **47**(1): p. 56-66; discussion 66-7.
83. Klisch J¹, Huppertz HJ, Spetzger U, Hetzel A, Seeger W, Schumacher M. *Transvenous treatment of carotid cavernous and dural arteriovenous fistulae: results for 31 patients and review of the literature*. Neurosurgery. 2003 Oct;**53**(4):836-56; discussion 856-7.
84. Jiang C¹, Lv X, Li Y, Wu Z, Shi J. *Surgical access on the superior ophthalmic vein to the cavernous sinusdural fistula for embolization*. J NeurointervSurg. 2013 May;**5**(3):e13. doi: 10.1136/neurintsurg-2011-010227. Epub 2012 Mar 2
85. Hassan T, Rashad S, Aziz W, Sultan A, Ibrahim T. *Endovascular Modalities for the Treatment of Cavernous Sinus Arteriovenous Fistulas: A Single-CenterExperience*. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Dec;**24**(12):2824-38. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.016. Epub 2015 Sep 26.